



UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

UNE NOUVELLE MÉTHODE DE DÉTECTION DU GLAUCOME PAR LA MESURE  
DE L'ASYMÉTRIE INTEROCULAIRE : L'ASYMÉTRIE DU RAPPORT DE LA  
SURFACE NEURORÉTINIENNE SUR LA SURFACE DU DISQUE OPTIQUE OU  
RIM AREA TO DISC AREA ASYMMETRY RATIO (RADAAR).

ALVINE ADRIENNE KAMDEU FANSI

PROGRAMME DE SCIENCES BIOMÉDICALES  
FACULTÉ D'ÉTUDES SUPÉRIEURES  
FACULTÉ DE MÉDECINE

THÈSE PRÉSENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION  
DU DIPLÔME DE PHILOSOPHIAE DOCTOR  
(SCIENCES BIOMÉDICALES)

NOVEMBRE 2009

© Alvine A Kamdeu Fansi, 2009

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

FACULTÉ DE MÉDECINE

Cette thèse intitulée:

UNE NOUVELLE MÉTHODE DE DÉTECTION DU GLAUCOME PAR LA MESURE  
DE L'ASYMÉTRIE INTEROCULAIRE : L'ASYMÉTRIE DU RAPPORT DE LA  
SURFACE NEURORÉTINIENNE SUR LA SURFACE DU DISQUE OPTIQUE OU  
RIM AREA TO DISC AREA ASYMMETRY RATIO (RADAAR).

présentée par : KAMDEU FANSI Alvine Adrienne

en vue de l'obtention du diplôme de : Philosophiae Doctor

a été dûment acceptée par le jury d'examen constitué de :

Dr. LESK Mark Richard, président

Dr. BOISJOLY Hélène, membre et directrice de recherche

Dr. HARASYMOWYCZ Paul, membre et codirecteur de recherche

Dr. Li Gisèle, membre

Dr. BOIVIN Jean-François, membre

*«Si la science évolue, c'est souvent parce qu'un aspect encore inconnu des choses se dévoile soudain. »*  
François Jacob

## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier mes directeurs de recherche, Dre Hélène Boisjoly et Dr Paul Harasymowycz. Je leur suis reconnaissante pour le support qu'ils m'ont apporté non seulement tout au long de mes études supérieures, mais bien au-delà. Il n'est pas donné à tous de pouvoir bénéficier de l'expertise et de l'encadrement de deux véritables experts dans leur domaine respectif.

Merci Dre Boisjoly de m'avoir introduite dans ce cercle de chercheurs et de continuer à m'épauler certes de façon discrète, mais assurément sans relâche. Je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir ouvert et de continuer à m'ouvrir des portes. J'ai beaucoup appris en vous côtoyant, que ce soit en termes de rigueur que d'intégrité scientifique. Vous êtes et resterez pour moi un modèle à suivre.

Merci Dr Harasymowycz pour votre accueil chaleureux au centre de recherche et pour m'avoir donné les moyens de conduire ce projet de recherche en toute liberté. Je vous suis d'autant plus reconnaissante que vous avez su faire preuve d'une grande patience et d'une grande disponibilité. Votre oreille attentive et votre support moral sont, à coup sûr, deux des principaux ingrédients qui ont rendus possible l'accomplissement de cette thèse. Non seulement vous m'avez ouvert à plusieurs nouveaux sujets scientifiques, vous avez su me stimuler constamment par vos précieux conseils. Vous avez toujours cru en moi et à mes possibilités. Vous n'avez de cesse de me transmettre des « trucs du métier ». Pour tout ceci, je ne saurai trop vous exprimer ma gratitude.

Je remercie sincèrement Dr Mark Lesk, d'avoir accepté de présider le jury d'examen de cette thèse. Vous auriez pu être du côté de mes directeurs tant vous avez été présent dans cette démarche scientifique, que ce soit par vos précieux conseils que par l'incalculable qualité de ceux-ci. Merci pour votre enthousiasme envers ce projet de

recherche, pour votre soutien constant, pour vos amabilités et pour vos mots d'encouragements ; ils ont toujours été un grand réconfort.

Mes remerciements s'adressent également à Dre Gisèle Li pour avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse. Avec vous j'ai beaucoup appris et je continue toujours à apprendre aussi bien dans le domaine purement scientifique que dans celui de la dimension humaine tout simplement. Collaborer avec vous constitue un réel plaisir.

La présence du Dr. Jean-François Boivin à titre d'examineur externe est particulièrement appréciée. Je vous suis reconnaissante pour le temps précieux que vous avez consacré à la lecture de ce document et pour vos commentaires, qui sans aucun doute, me seront fort utiles pour l'amélioration de cette thèse.

Je remercie sincèrement Dre. Isabelle Brunette, Dre. Ellen Freeman et Dre. Marie Josée Aubin pour tous leurs supports intellectuel et moral. J'ai beaucoup appris en vous côtoyant, aussi bien en termes de rigueur scientifique, de santé publique ophtalmologique que de méthodologie de la recherche. Vous m'avez permis de m'imprégner d'autres aspects liés à l'ophtalmologie. Je remercie aussi Monsieur Miguel Chagnon pour m'avoir initié aux joies des tests statistiques, et qui, ce faisant, m'a permis de développer mon autonomie sur ce plan.

Je tiens aussi à exprimer mes vifs remerciements à tous les membres de l'axe vision du centre de recherche de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont. Ils ont, pour la plupart, constitué en quelque sorte ma deuxième famille dans tous les sens du terme tant par leur conseils que par leur support. Je remercie donc Dre. Fawsia Djafari, Dre. Dénise Descovich, Dre. Annick Mwilambwe, Dr. Marcelo Wajislberg, Dr. Luis Ferre, mesdames Annie Laporte, Karine Savard, Karine Langlois et Lucie Budack. Un remerciement spécial pour Drs. Caroline Dion et Denis Shreenies pour leur extrême gentillesse et leur grande disponibilité.

Je tiens à remercier mes parents qui ne sont hélas plus de ce monde. C'est grâce aux valeurs d'amour, de politesse sans faille, de tolérance, d'intégrité, de persévérance et de l'amour de travail qu'ils m'ont inculqué que j'ai pu accomplir tout ce chemin ; pour cela, je leur dois toute ma gratitude. Je remercie de tout cœur mes sœurs et mes frères. J'ai une chance inouïe de vous avoir et d'être à vie votre « bébé » avec toute la contrainte que cela m'impose !... C'est-à-dire d'être 'bourrée d'amour.' Vous êtes tout simplement géniaux.

Enfin, j'aimerais témoigner tout mon amour et ma profonde gratitude à mes petits bouts de choux Aude-Auxane, Ange-Anaël, Allan-André et surtout à mon mari, André. Vous avez intimement, à votre façon, participé à la réalisation de cette thèse. Mon fameux slogan 'je remercie mille fois le Seigneur de vous avoir' reste et restera encore et toujours d'actualité.

Finalement, je ne sais trop qui remercier, le destin peut-être, pour m'avoir permis de rencontrer des personnes clefs et très chères qui m'ont guidées vers ce second doctorat. Ce doctorat m'a permis avant tout de me révéler à moi-même, de mettre à l'épreuve ma capacité d'endurance, de dépassement de soi, de pouvoir faire face à toutes sortes de 'turpitudes' sans faillir et de rester malgré tout et au delà de toute apparence, soi même. C'est aussi cela le pari que je crois avoir humblement réussi dans un climat d'amusement constant. Après toutes ces études, je suis peut-être plus 'savante', mais je suis certainement beaucoup plus confortée dans ma philosophie d'amour, d'humilité, de respect et de sagesse.

## RÉSUMÉ

Cette thèse constitue à la fois un apport de nature clinique et technologique dans l'approche diagnostique du glaucome. Plus précisément, nous nous proposons d'étudier une nouvelle façon de détecter le glaucome par la mesure de l'asymétrie du rapport de la surface de l'anneau neurorétinien et de la surface de la papille ou du disque optique ou rim to disc area asymmetry ratio (RADAAR).

Pour atteindre cet objectif, nous avons recours à une base de données composée d'une population subdivisée en 4 différents groupes de diagnostic (normal, glaucome possible, glaucome probable et glaucome définitif). Les mesures du RADAAR sont calculées de différentes façons à partir des paramètres stéréométriques de la tête du nerf optique des sujets, produits par la microscopie confocale à balayage laser (Heidelberg Retina Tomograph (HRT) (Heidelberg Engineering, Germany)). Nous procédons à une analyse de données grâce au logiciel SPSS où nous mettons en exergue la distribution du RADAAR dans les différentes populations, sa validité et son utilité dans le dépistage du glaucome.

Nous enrôlons donc 523 sujets dans cette étude avec 82 sujets atteints de glaucome définitif. La moyenne d'âge est de 62 ans. Il y a plus de femmes que d'hommes et plus de Caucasiens que d'Africains Caribéens. Nous trouvons que la distribution de la mesure du RADAAR est différente des sujets d'un groupe de diagnostic à l'autre. En termes de performance, la sensibilité de la mesure du RADAAR est très basse c'est-à-dire que sa capacité de détecter la maladie est basse. En revanche la mesure du RADAAR est plus spécifique c'est-à-dire que sa capacité d'identifier les sujets exempts de la maladie est plus grande. Elle tendrait à être aussi plus performante chez les Africains Caribéens que chez les Caucasiens. De même, elle serait plus sensible chez les hommes que chez les femmes. La mesure du RADAAR est utile si on l'associe à une autre méthode de



diagnostic comme l'analyse de Régression de Moorfields (MRA) incluse dans le logiciel du HRT3 spécialement lors de la détection du glaucome dans la population à haut risque.

En définitive, nous déterminons que la mesure du RADAAR se veut un outil d'aide au diagnostic. Elle est particulièrement intéressante dans le contexte de dépistage de glaucome.

**Mots-clés :** Glaucome à angle ouvert, Tête du nerf optique, Microscopie confocale à balayage laser (HRT3), RADAAR, MRA, Dépistage.

## ABSTRACT

This thesis describes a new clinical and technological approach to the diagnosis of glaucoma. Specifically, we intend to study a new way to detect glaucoma by measuring rim area to disc area asymmetry ratio (RADAAR).

For this purpose, we use a database consisting of a population divided into 4 different diagnostic groups (normal, possible glaucoma, probable glaucoma and definitive glaucoma). The RADAAR measurements are calculated in different ways based on the stereometric parameters of the optic nerve head of subjects, produced by confocal scanning laser ophthalmoscopy (Heidelberg Retina Tomograph (HRT) (Heidelberg Engineering, Germany)). We conduct an analysis of data with SPSS or we put forward the RADAAR distribution in different populations, its validity in detecting open angle glaucoma and its usefulness in screening for glaucoma.

We therefore enroll 523 subjects in this study with about 82 subjects with definitive glaucoma. The average age is 62 years. There are more females than males and more Caucasians than Africans Caraibeans. We find that the distribution of RADAAR measures is different in each diagnosis group. In terms of performance, the sensitivity of the RADAAR measurement is very low. So, its ability to detect the disease is low. However the RADAAR measure is much more specific so, its ability to identify subjects free of the disease is high. RADAAR measure would also be much more effective in African Caribbean's than in Caucasians. Similarly, it would be much more sensitive in males than in females. The RADAAR measurement is useful if it is combined with another method of diagnosis like the Moorfields regression analysis (MRA) included in the HRT3 software especially in case of the detection of glaucoma in populations at high risk.

Ultimately, we determine that the RADAAR is an interesting tool for the diagnosis of glaucoma particularly in the context of screening for glaucoma.

**Keywords:** Open angle glaucoma, Optic nerve head, Confocal scanning laser ophthalmoscopy (HRT3), RADAAR, MRA, Screening.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>DÉDICACE.....</b>	<b>III</b>
<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>IV</b>
<b>RÉSUMÉ .....</b>	<b>VII</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>IX</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>XI</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>XV</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>XVII</b>
<b>LISTE DES ABBREVIATIONS .....</b>	<b>XX</b>
<b>LISTE DES ANNEXES.....</b>	<b>XXV</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 1 REVUE DE LA LITTÉRATURE .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Glaucome.....</b>	<b>5</b>
1.1.1 Définition .....	6
1.1.2 Anatomie de l'œil et physiopathologie du glaucome .....	6
1.1.3 Histologie du nerf optique.....	8
1.1.4 Épidémiologie .....	9
1.1.4.1 Prévalence.....	9
1.1.4.2 Facteurs de risque .....	11
1.1.4.3 Épidémiologie au Québec.....	15
1.1.5 Diagnostic .....	15
1.1.5.1 Pression intraoculaire élevée .....	15
1.1.5.2 Atteinte des champs visuels.....	17
1.1.5.3 Altération de la papille optique.....	18
1.1.6 Traitement .....	23
1.1.6.1 Traitement médical .....	23
1.1.6.2 Traitement par laser.....	24
1.1.6.3 Traitement chirurgical.....	25
1.1.7 Efficacité du traitement .....	26

<b>1.2</b>	<b>Dépistage du glaucome</b>	<b>28</b>
1.2.1	Principes de dépistage	28
1.2.1.1	Concept de dépistage en santé publique	28
1.2.1.2	Critères de dépistage : cas du glaucome	30
1.2.2	Mesures de performance des tests de dépistage	32
1.2.2.1	Performances intrinsèques : Sensibilité et spécificité	32
1.2.2.2	Performances extrinsèques : valeurs prédictives positive et négative	34
1.2.2.3	Courbe ROC ou The receiver operator characteristic (ROC) curves	35
1.2.3	Outils de diagnostic potentiellement utiles pour le dépistage de glaucome	36
1.2.3.1	Tonométrie	36
1.2.3.2	Tests fonctionnels : la périmétrie de la technologie à doublage de fréquence (ou Frequency doubling technology perimetry ou FDT)	36
1.2.3.3	Visualisation de la papille optique	38
1.2.4	Besoin du dépistage dans le contexte canadien	40
1.2.5	Recommandations courantes sur le dépistage de glaucome	41
<b>1.3</b>	<b>Périmétrie de la technologie à doublage de fréquence ou Frequency Doubling Technology perimetry ou FDT</b>	<b>42</b>
1.3.1	Définition et mode de fonctionnement	42
1.3.2	Programmes	44
1.3.3	Avantages	46
1.3.4	Inconvénients	46
<b>1.4</b>	<b>Microscopie confocale à balayage laser ou MCBL</b>	<b>47</b>
1.4.1	Définition	47
1.4.2	Caractéristiques du HRT3	47
1.4.3	Mode ou principe de fonctionnement	50
1.4.3.1	Principe de la microscopie confocale	50
1.4.3.2	Plan de référence	51
1.4.3.3	Analyse de régression de Moorfields	53
1.4.3.4	Rapport généré par le HRT3 ou Print out	54
<b>CHAPITRE 2 PROBLÉMATIQUE</b>		<b>57</b>
<b>2.1</b>	<b>Notion d'asymétrie en général</b>	<b>57</b>
<b>2.2</b>	<b>Asymétrie dans le glaucome</b>	<b>59</b>
2.2.1	Asymétrie du rapport de l'excavation sur le disque optique ou du cup to disc asymmetry ratio (CDAR)	60
2.2.2	Asymétrie du rapport de la surface de l'anneau neurorétinien sur la papille ou disque optique ou rim to disc area asymmetry ratio (RADAAR)	63
<b>2.3</b>	<b>Objectifs de l'étude</b>	<b>64</b>
2.3.1	Objectifs spécifiques	65
2.3.2	Hypothèses	66
<b>CHAPITRE 3 MÉTHODOLOGIE</b>		<b>67</b>
<b>3.1</b>	<b>Échantillon</b>	<b>67</b>
3.1.1	Taille de l'échantillon	68
3.1.2	Critères d'inclusion	69

3.1.3	Critères d'exclusion.....	69
3.1.4	Population étudiée.....	70
<b>3.2</b>	<b>Intervention.....</b>	<b>70</b>
3.2.1	Examen ophtalmologique.....	71
3.2.2	Examens paracliniques.....	71
3.2.2.1	Examen du champ visuel avec le FDT .....	71
3.2.2.2	Examen du fond d'œil avec le microscope confocal à balayage laser (HRT).....	72
<b>3.3</b>	<b>Diagnostics cliniques et 'Gold standard' ou groupe de référence .....</b>	<b>73</b>
3.3.1	Diagnostics cliniques.....	73
3.3.2	'Gold standard' diagnostics ou groupes de références diagnostiques .....	74
3.3.3	Importance d'un bon choix de test d'investigation de référence .....	74
<b>3.4</b>	<b>Mesure de l'asymétrie interoculaire.....</b>	<b>75</b>
3.4.1	Calcul du RADAAR.....	76
3.4.2	Calcul de l'asymétrie des autres variables.....	77
3.4.3	Combinaison de l'analyse de régression de Moorfields et du RADAAR .....	78
<b>3.5</b>	<b>Analyses statistiques .....</b>	<b>78</b>
3.5.1	Mesures de performance des tests .....	78
3.5.2	Tests statistiques.....	79
3.5.2.1	Analyse de variance ou ANOVA.....	79
3.5.2.2	Tests de comparaison multiples .....	81
3.5.2.3	Test T de Student.....	83
3.5.2.4	Tests de Pearson .....	84
3.5.2.5	Coefficient d'agreement ou accord ou Kappa.....	86
<b>CHAPITRE 4 RÉSULTATS.....</b>		<b>87</b>
<b>4.1</b>	<b>Comparaison des différentes formules utilisées pour le calcul du RADAAR et caractéristiques du RADAAR dans les différents groupes de diagnostic.....</b>	<b>88</b>
4.1.1	Rappel et mise en contexte.....	88
4.1.2	MANUSCRIT 1 A comparison of different formulae for calculation of inter-eye asymmetry of rim area and disc area in normal, glaucoma suspect and glaucoma populations. ....	89
<b>4.2</b>	<b>Validité de détecter des dommages dus au glaucome dans le nerf optique en utilisant le RADAAR. ....</b>	<b>111</b>
4.2.1	Rappel et mise en contexte.....	111
4.2.2	MANUSCRIT 2 The Validity of Detecting Glaucomatous Optic Nerve Damage using Rim Area to Disc area Asymmetry Ratio (RADAAR). ....	112
<b>4.3</b>	<b>Utilité de combiner le RADAAR au Moorfields Regression Analysis (MRA) pour le dépistage du glaucome dans des populations à haut risque de développer le glaucome.....</b>	<b>129</b>
4.3.1	Rappel et mise en contexte.....	129
4.3.2	MANUSCRIT 3 Combining Rim Area to Disc Area Asymmetry Ratio (RADAAR) and Moorfields Regression Analysis (MRA) of HRT3 for Screening for Glaucoma in High Risk Populations. ....	130

<b>CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE, CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES</b>	<b>149</b>
5.1 Méthodologie discutée .....	149
5.2 Principaux résultats discutés .....	158
5.3 Conclusions et perspectives.....	162
<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>164</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>184</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 : Études de prévalence du GPAO dans différentes populations (D'après <sup>21</sup> ).	11
Tableau 1.2 : Prévalence par âge du glaucome primaire à angle ouvert selon huit études épidémiologiques (D'après <sup>21</sup> ).	14
Tableau 1.3 : Tableau 4x4 mettant en exergue la relation entre le test et la maladie.	33
Tableau 1.4 : Performance du FDT dans le contexte de dépistage du glaucome dans la population (adapté de <sup>33</sup> ).	37
Tableau 2.1 : Différents critères pour le glaucome à angle ouvert (GAO).	62
Table 4.1 : The study population characteristics.	98
Table 4.2 : Heidelberg Retina Tomograph (HRT3) measurements for the study population.	99
Table 4.3 : Heidelberg Retina Tomograph (HRT3) -RADAAR mean value and 2.5th / 97.5th percentiles using different RADAAR formulas in different diagnostic groups including normal, possible glaucoma, probable glaucoma, and definitive glaucoma measurements for the study population.	103
Table 4.4 : Correlations between difference in disc area and HRT3 asymmetry* parameters	106
Table 4.5 : Classification by diagnostic groups.	118
Table 4.6 : Summary of the study population characteristics.	121
Table 4.7 : Sensitivity (Se), Specificity (Sp) of Heidelberg Retina Tomograph 3 –RADAAR using the three formulas by reference group according to different cut-off (percentiles) measures.	123



Table 4.8 :	The area under the receiver operating curve (AuROC) of Heidelberg Retina Tomograph 3 –RADAAR using the three formulas by reference groups.....	124
Table 4.9 :	The RADAAR classification measurements by gender and ethnic groups.....	126
Table 4.10 :	Combination of HRT-MRA results with RADAAR measurements results. ....	138
Table 4.11 :	The study population characteristics.....	140
Table 4.12 :	Heidelberg Retina Tomograph 3 -RADAAR mean value and 0.5 <sup>th</sup> / 99.5 <sup>th</sup> percentiles in different groups of diagnosis including normal (A ), possible glaucoma (B), probable glaucoma (C), or definitive glaucoma (D) .....	141
Table 4.13 :	Sensitivity (Se), Specificity (Sp), Negative Predictive Value (NPV), Positive Predictive Value (PPV), Positive Likelihood Ratio (PLR), Negative Likelihood Ratio (NLR) and the kappa of Heidelberg Retina Tomograph 3 –MRA, RADAAR, and combination MRA-RADAAR by reference group .....	144

## LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 :	L'anatomie de l'œil et la physiopathologie du glaucome (D'après <sup>26</sup> ).....	7
Figure 1.2 :	Les couches de la rétine (neuro-épithéliale, ganglionnaire de la rétine et ganglionnaire du nerf optique) (D'après <sup>27, 28</sup> ). ....	9
Figure 1.3 :	Le tonomètre à applanation de Goldman. ....	16
Figure 1.4 :	La périmétrie standard automatisée et l'état de la vision normale et en cas d'atteinte glaucomateuse.....	18
Figure 1.5 :	La mesure de la profondeur de l'excavation et la perte des fibres de l'anneau neurorétinien effectuée à l'aide du rapport entre l'excavation (cup) et la papille optique (disc). (D'après <sup>123</sup> ). ....	20
Figure 1.6 :	La mesure de la perte des fibres de l'anneau neurorétinien par le Disc Damage Likelihood Scale (DDLS) <sup>122</sup> .....	21
Figure 1.7 :	Le modèle de l'histoire naturelle des maladies (D'après <sup>139</sup> ) .....	28
Figure 1.8 :	La périmétrie de la technologie à doublage de fréquence ou frequency doubling technology perimetry (FDT).....	44
Figure 1.9 :	Une vue du tracé de la périmétrie à doublage de fréquence (FDT). ....	46
Figure 1.10 :	Le microscope confocal à balayage laser (MCBL) - Le Heidelberg Retina Tomograph 3 - HRT3 .....	50
Figure 1.11 :	Le principe de fonctionnement du HRT3. ....	51
Figure 1.12 :	Les points de la hauteur de la surface autour de la ligne de contour du disque optique à partir de la zone temporo-médiane et suivant le sens des aiguilles d'une montre dans le même œil. (D'après <sup>177</sup> ) .....	52
Figure 1.13 :	La fausse coloration de la surface de l'anneau neuro-rétinienne (bleue et verte) et de l'excavation de la papille optique (rouge) de l'image topographique de l'œil droit du même sujet. (D'après <sup>177</sup> ).....	53

Figure 1.14 :	L'exemple expliqué de rapport ou résultat de l'examen généré par le HRT3.....	55
Figure 1.15 :	L'exemple expliqué de rapport ou résultat d'examen de suivi généré par le HRT3 .....	56
Figure 3.1 :	Différentes formules utilisées pour illustrer l'asymétrie interoculaire. ....	77
Figure 4.1 :	Different formulae used to illustrate intereye asymmetry. ....	96
Figure 4.2 :	Side differences of optic disc and neuroretinal rim area in study population according to different group of diagnostic.....	100
Figure 4.3 :	The variation of the three different formulae with the variation of the ratio of the neuroretinal rim area and the ratio of the disc area between the two eyes .....	101
Figure 4.4 :	The distribution of RADAAR-1 measurements in normal, possible glaucoma, probable glaucoma and glaucoma groups .....	104
Figure 4.5 :	The box plot of RADAAR-1 values in relation to the difference in disc area quartiles, in normal, possible glaucoma, probable glaucoma and glaucoma groups.....	105
Figure 4.6 :	The Receiver operating characteristic (ROC) curves of Heidelberg Retina Tomograph 3 –RADAAR using the three formulas according to reference group 2. ....	125
Figure A1.1 :	La répartition en pourcentage de la population québécoise, selon le groupe d'âge, 1961 à 2051 .....	184
Figure A2.1 :	The distribution of RADAAR-2 measurements in normal, possible glaucoma, probable glaucoma and glaucoma groups .....	185
Figure A2.2 :	The box plot of RADAAR-2 values in relation to the difference in disc area quartiles, in normal, possible glaucoma, probable glaucoma and glaucoma groups.....	186

Figure A2.3 : The distribution of RADAAR-3 measurements in normal, possible glaucoma, probable glaucoma and glaucoma groups .....	187
Figure A2.4 : The box plot of RADAAR-2 values in relation to the difference in disc area quartiles, in normal, possible glaucoma, probable glaucoma and glaucoma groups.....	188
Figure A2.5 : The Receiver operating characteristic (ROC) curves of Heidelberg Retina Tomograph 3 –RADAAR using the three formulas according to reference group 1. ....	189
Figure A2.6 : The Receiver operating characteristic (ROC) curves of Heidelberg Retina Tomograph 3 –RADAAR using the three formulas according to reference group 3. ....	190

## LISTE DES ABBREVIATIONS

### Acronymes

ACT:	Analyse des Changements Topographiques ou Topographic Change Analysis (TCA)
AETMIS :	Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé
AGIS :	Advanced Glaucoma Intervention Study ou groupe d'étude sur l'intervention sur le glaucome au stade avancé.
ANOVA :	ANalysis Of Variance ou analyse de variance
AUROC:	Area Under the Receiver Operating Characteristic curve ou aire sous la courbe ROC
BES :	Baltimore Eye Survey group ou groupe d'étude sur les yeux de Baltimore
BL :	Borderline ou suspect
CA :	Cup Area ou la surface de l'excavation
CA asym :	Cup Area asymmetry ou l'asymétrie de la surface de l'excavation
C/D ou CDR:	Cup/disk ratio ou rapport entre l'excavation et la papille ou disque optique
CDAR :	Cup to Disc Area Ratio ou le rapport de l'excavation sur la surface de la papille ou du disque optique
CDAR asym :	Cup to Disc Area Ratio asymmetry ou l'asymétrie du rapport de l'excavation sur la surface de la papille ou du disque optique
CETSQ :	Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec.
CFNR :	Couche des Fibres Nerveuses Rétiniennes ou Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL)
CIGTS :	Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study ou groupe d'étude et de collaboration sur le traitement initial du glaucome
CMS:	Center for Medicare and Medicaid Services ou centre des services de prise en charge et d'aide médical

CNTSG:	Collaborative Normal Tension Study Group ou groupe d'étude et de collaboration sur le glaucome à tension normale
CSM :	Cup Shape Measure ou la mesure de forme de l'excavation
CV :	Cup Volume ou volume de l'excavation
DA :	Disc Area ou la surface de la papille ou du disque optique
DA asym. :	Disc Area asymmetry ou l'asymétrie de la surface de la papille ou du disque optique
DAP :	Disc Area petit ou la surface de la papille (ou disque) optique la plus petite
DAG :	Disc Area grand ou la surface de la papille (ou disque) optique la plus grande
DDLS :	Disc Damage Likelihood Scale ou échelle de probabilité d'atteinte de la papille optique
DMLA :	Dégénérescences maculaires liées à l'âge
ECC :	Épaisseur de la Cornée Centrale
EMGT :	Early Manifest Glaucoma Trial ou groupe d'essai sur les manifestations précoces du glaucome
EGPS :	European Glaucoma Prevention Study ou groupe d'étude européen sur la prévention du glaucome
FDP/FDT :	Frequency Doubling Perimetry / Frequency Doubling Technology ou la périmétrie à doublage de fréquence (PDF)
GCAO :	Glaucoma Chronique à Angle Ouvert
GDx :	Scanning Laser Polarimeter (SLP) ou le polarimètre à balayage laser (PBL)
GDX-ECC:	GDX - Enhanced corneal compensation ou polarimètre à balayage laser avec compensation cornéenne améliorée
GDX-VCC :	GDX-Variable corneal compensation ou polarimètre à balayage laser avec compensation cornéenne variable
GAO :	Glaucoma à angle ouvert ou open angle glaucoma

GPAO :	Glaucome Primaire à Angle Ouvert ou primary open angle glaucoma (POAG)
GHT :	Glaucoma Hemifield Test ou test de glaucome de la moitié du champ visuel
GON:	Glaucomatous Optic Neuropathy ou neuropathie optique d'origine glaucomateuse
GPS :	Glaucoma Probability Score ou marque de probabilité du glaucome (MPG)
GVFD :	Glaucomatous Visual Field Defect ou atteinte du champ visual due au glaucome
HCDR :	Horizontal Cup–Disc Ratio
HMR :	Hôpital Maisonneuve Rosemont ou Maisonneuve Rosemont Hospital (MRH)
HRT:	Heidelberg Retina Tomograph ou tomographe rétinien de Heidelberg
HTO :	Hypertonie oculaire
HVC	Height Variation Contour ou la variation de la taille de contour
INCA :	Institut National Canadien pour les Aveugles (“CNIB : Canadian National Institute for Blind”)
IOP:	Intraocular Pressure ou pression intra oculaire (PIO)
ISNT :	Inférieure, supérieure, nasale et temporale
LALES:	Los Angeles Latino Eye Study ou etude de Los Angeles sur les yeux chez les Latino américains
LASIK :	Laser-Assisted <i>In Situ</i> Keratomileusis ou keratomileusis in situ assisté par laser
LSD:	Least significant difference ou difference significative minimale
MCBL :	Microscope ou l’ophtalmoscope confocal à balayage laser (ou OCBL)
M-cells :	cellules M ou les fibres magnocellulaires
MCP :	Multiple Comparison Test ou test de comparaison multiple
MD:	Mean Deviation ou deviation moyenne

MOBS:	Modified Binary Search ou recherché binaire modifiée
MRA:	Moorfields Regression Analysis ou analyse de regression de Moorfields
MRNFLT :	Mean Retinal Nerve Fiber Layer Thickness ou l'épaisseur rétinienne moyenne de couche de fibre nerveuse
MSSS :	Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS)
NFI:	Nerve Fiber Indicator ou indicateur de fibres nerveuses
OCT :	Optical Coherence Tomography ou Tomographie par Cohérence Optique (TCO)
OD:	Right eye ou oeil droit
OHTS:	Ocular Hypertension Treatment Study
ONL:	Out of Normal Limits ou en dehors des limites de la normale
OS :	Left eye ou oeil gauche (OG)
OU :	Oculus uterque ou les deux yeux
P-cells :	cellules P ou cellules parvocellulaires
PIO	Pression intraoculaire
POBF :	Pulsatile Ocular Blood Flow ou flux sanguin oculaire pulsatile
PRK :	Photorefractive Keratectomy ou Keractectomie photorefractive
PSD:	Pattern Standard Déviation ou modèle d'écart type
RA :	Rim Area ou la surface de l'anneau neurorétinien
RA asym. :	Rim Area asymmetry ou l'asymétrie de la surface de l'anneau neurorétinien
RADAAR	Rim area to disc area asymmetry ratio ou l'asymétrie du rapport de la surface de l'anneau neurorétinien et de la surface de la papille ou du disque optique
RAg :	Rim Area grand ou la surface de l'anneau neurorétinien de la papille (ou disque) optique la plus grande
RAMQ :	Régie d'Assurance Maladie du Québec
RAp :	Rim Area petit ou la surface de l'anneau neurorétinien de la papille (ou disque) optique la plus petite



RDAR	Rim to Disc Area Ratio ou le rapport de la surface de l'anneau neurorétinien sur la papille ou le disque optique
RNFL:	Retinal Nerve Fiber Layer ou Couche des Fibres Nerveuses Rétiniennes (CFNR)
ROC:	Receiver operating characteristic curve ou courbe ROC
RV:	Rim Volume ou volume de l'anneau neurorétinien
SAP :	Standard Automated Perimetry ou périmétrie automatisée standard
Se ou SE	sensitivity ou sensibilité
SD :	Standard Deviation ou déviation standard ou écart type
SNK:	Student Newman Keuls test ou test de Student Newman Keuls
Sp ou SP	specificity ou spécificité
SWAP :	Short Wavelength Automated Perimetry ou perimétrie automatisée de courte longueur d'onde
TSNIT :	temporale, supérieure, nasale, inférieure et retour au temporale
USPSTF:	United States Preventive Services Task Force Recommendation Statement
VCDR:	Vertical Cup Disc Ratio ou Rapport vertical de l'excavation sur le disque optique
VPP :	Valeur Prédictive Positive ou Positive Predictive Value (PPV)
VPN :	Valeur Prédictive Négative ou Negative Predictive Value (NPV)
WNL :	Within Normal Limit ou dans les limites de la normale

## **LISTE DES ANNEXES**

<b>ANNEXE 1 : RÉPARTITION DE LA POPULATION QUÉBÉCOISE SELON LE GROUPE D'ÂGE.....</b>	<b>184</b>
<b>ANNEXE 2 : COMPLÉMENTS DES RÉSULTATS.....</b>	<b>185</b>
<b>ANNEXE 3 : CONTRIBUTION DE CHACUN DES AUTEURS.....</b>	<b>191</b>
<b>ANNEXE 4 : APPROBATION DU COMITÉ D'ÉTHIQUE DE L'HÔPITAL MAISONNEUVE ROSEMONT .....</b>	<b>194</b>
<b>ANNEXE 5 : DOCUMENTS ET FORMULAIRES RELATIFS AU RECUEIL DES DONNÉES.....</b>	<b>195</b>

## INTRODUCTION

Le glaucome est une neuropathie optique chronique caractérisée par une destruction lente et progressive de la couche de fibres du nerf optique entraînant une cécité irréversible en l'absence d'un traitement adéquat. C'est la première cause de cécité irréversible dans le monde et la deuxième cause de cécité chez les Canadiens de plus de 50 ans.<sup>1,2</sup> Environ 409 000 Canadiens en sont atteints dont plus de la moitié ne le savent pas au moment de leur diagnostic.<sup>3,4</sup> Il touche 7% des Canadiens âgés de plus de 65 ans<sup>5</sup> et 15 % de personnes âgées de descendance africaine.<sup>6</sup> Plusieurs sujets avec des antécédents familiaux de glaucome à angle ouvert développeraient la maladie.<sup>7,8</sup> Face au vieillissement de la population et à l'immigration de plus en plus croissante des populations en provenance des pays africains et caribéens, le glaucome est en passe de devenir un véritable problème de santé publique. La détection précoce de la maladie revêt donc toute son importance étant donné que les interventions efficaces pour traiter et prévenir sa progression existent.

Le diagnostic précoce du glaucome reste cependant, un problème majeur en recherche en ophtalmologie. Traditionnellement, il est basé sur l'évaluation de la tête du nerf optique et du champ visuel. En effet, il est admis que les changements au niveau de la papille ou du disque optique précèdent généralement la perte détectable du champ

visuel chez les patients atteints de glaucome.<sup>9-12</sup> Ainsi, outre l'élévation de la pression intraoculaire, le glaucome est suspecté en présence, entre autres, d'une atrophie péripapillaire, d'une hémorragie au niveau du disque optique, d'une encoche, d'une grande excavation, et d'une asymétrie au niveau de l'excavation entre les deux yeux d'un même individu.

Pour ce dernier point, il semblerait que l'asymétrie du rapport de l'excavation entre les deux yeux d'un individu de plus de 0.2 constituerait un potentiel signe précoce de glaucome.<sup>13</sup> Cependant, fort est de constater qu'il existe aussi une asymétrie entre les deux yeux chez les sujets normaux. Cette asymétrie serait due, dans la plupart des cas, à la différence entre les tailles ou les surfaces de la papille ou du disque optique. Ainsi, une asymétrie de l'excavation peut être à la fois le fait d'un disque asymétrique et le fait d'une perte de la surface de l'anneau neurorétinien (c'est le cas dans le glaucome asymétrique). Par ailleurs, il est admis qu'il existe une variation aussi bien inter que intra individuelle de la taille de la papille ou du disque optique et que la surface de l'anneau neurorétinien varie un peu moins que l'excavation avec la taille de la papille ou du disque optique<sup>14</sup>. La surface de l'anneau neurorétinien serait supérieure à l'excavation dans le diagnostic du glaucome.<sup>15,16</sup> Dès lors, une mesure comparant les deux yeux d'un individu et tenant à la fois compte de cette variation dans la taille de la papille et de l'atteinte de l'anneau neurorétinien, paraît beaucoup plus appropriée. C'est sur ce postulat que se base donc la mesure de l'asymétrie interoculaire par l'asymétrie du rapport de la surface de l'anneau neurorétinien sur la surface de la papille ou du disque optique ou rim to disc area asymmetry ratio (RADAAR).

La notion du RADAAR a fait son apparition il y a quelques années en 2001 et une étude précédemment publiée par Harasymowycz et al.<sup>17</sup> en 2004 stipulait qu'il existait une corrélation entre ce ratio et le diagnostic du glaucome et son degré de sévérité. Depuis lors une équipe a investigué le RADAAR et trouvait qu'il décrivait la normalité avec consistance.<sup>18</sup> Outre, ces constatations, ces deux équipes ont adopté des approches

différentes quant à la manière d'illustrer le RADAAR. Face au potentiel que représente cette mesure du RADAAR, il paraît donc opportun de l'explorer un peu plus en profondeur et c'est le mandat que se propose de remplir cette thèse.

Cette thèse se veut d'un apport tout d'abord clinique car elle stigmatise déjà ce qui se fait dans la pratique clinique c'est à dire comparer les deux yeux d'un individu. Mais au delà, elle permet au clinicien d'avoir une idée plus précise et juste de la mesure de l'asymétrie non pas par l'excavation (cup to disc area asymmetry) comme c'est le cas traditionnellement, mais par la surface de l'anneau neurorétinien (rim to disc area asymmetry).

Cette thèse se veut aussi une contribution technologique dans la mesure où la plupart des outils d'aide au diagnostic telle que le microscope confocal à balayage laser (HRT) se base sur la comparaison d'un œil d'un individu par rapport à une base de données normatives populationnelles. Le RADAAR vient donner une opportunité de comparaison intra individuelle qui contribuerait à affiner leur diagnostic de façon à les rendre ainsi plus performant.

Tout d'abord, nous exposons au chapitre 1 les éléments de compréhension du glaucome aussi bien sur le plan clinique qu'épidémiologique. De plus nous présentons quelques éléments inhérents à sa prise en charge et à son diagnostic avec un accent particulier aussi bien sur la périmétrie à double fréquence (FDT) que sur la microscopie confocale à balayage laser (HRT).

Afin de mettre en place un cadre de référence pour la compréhension de l'asymétrie dans le glaucome, nous effectuons au chapitre 2 un survol sur l'asymétrie en général. Plus précisément, nous détaillons son importance dans le diagnostic du glaucome et conséquemment la problématique et les objectifs de cette thèse.

Au chapitre 3, nous présentons la méthodologie sur laquelle se base ce travail de recherche aussi bien en termes d'échantillonnage que d'analyse statistique. Nous nous attardons sur les composantes d'un bon test de dépistage et sur l'importance du choix du test de référence ou 'gold standard' adéquat.

Au chapitre 4, nous proposons les résultats de notre investigation. Nous parlons tout d'abord des caractéristiques du RADAAR ou de sa distribution dans les différents groupes de diagnostic tout en comparant les différentes formules utilisées pour l'illustrer. Ensuite nous étudions sa validité en termes de sensibilité et de spécificité à détecter le glaucome. Enfin nous mettons en exergue son utilité notamment dans le cadre de dépistage de glaucome.

Il est à noter que certaines sections sont présentées en anglais sous forme de manuscrits soumis pour publication dans les revues avec comité de lecture. Chacun de ces manuscrits est précédé d'un résumé en français.

Finalement, au dernier chapitre, nous effectuons une discussion et une conclusion générale. Nous présentons aussi quelques perspectives s'inscrivant dans la continuité de ce travail de recherche.

# CHAPITRE 1

## Revue de la littérature

*« Le commencement de toutes les sciences, c'est l'étonnement de  
ce que les choses sont ce qu'elles sont »*

**Aristote (384-322 av. J.C)**

Ce chapitre constitue une mise en contexte. Il procure les éléments utiles à la compréhension du sujet de recherche de cette thèse. Nous y effectuons un survol de cette pathologie qu'est le glaucome. Nous présentons des éléments de sa physiopathologie, son épidémiologie, les enjeux de son dépistage, son traitement mais surtout de ses outils diagnostiques spécialement la périmétrie à doublage de fréquence (FDT) et la microscopie confocale à balayage laser ou MCBL (HRT).

### **1.1 Glaucome**

Cette section ne prétend pas traiter en profondeur cette maladie. Mais elle donne quelques éléments permettant d'avoir une idée de cette pathologie.

### **1.1.1 Définition**

Le glaucome englobe un groupe de troubles oculaires ayant en commun une neuropathie optique chronique caractérisée par une perte lente, progressive et irréversible de la couche de fibres du nerf optique accompagnée d'une perte graduelle du champ visuel.<sup>19</sup>

On distingue deux grands types de glaucome : le glaucome à angle ouvert et le glaucome à angle fermé dont chacun peut être soit primaire (quand la cause est inconnue) ou secondaire (quand on peut lier la maladie à une cause). Le glaucome congénital constitue le troisième groupe couramment nommé.

Le glaucome primaire à angle ouvert (GPAO) est la forme la plus commune de la maladie et constitue 90 % des cas.<sup>20</sup> Il est asymptomatique évoluant à bas bruit et la plupart des sujets atteints ne le savent que quand la maladie est à un stade avancé et que le champ visuel est altéré.

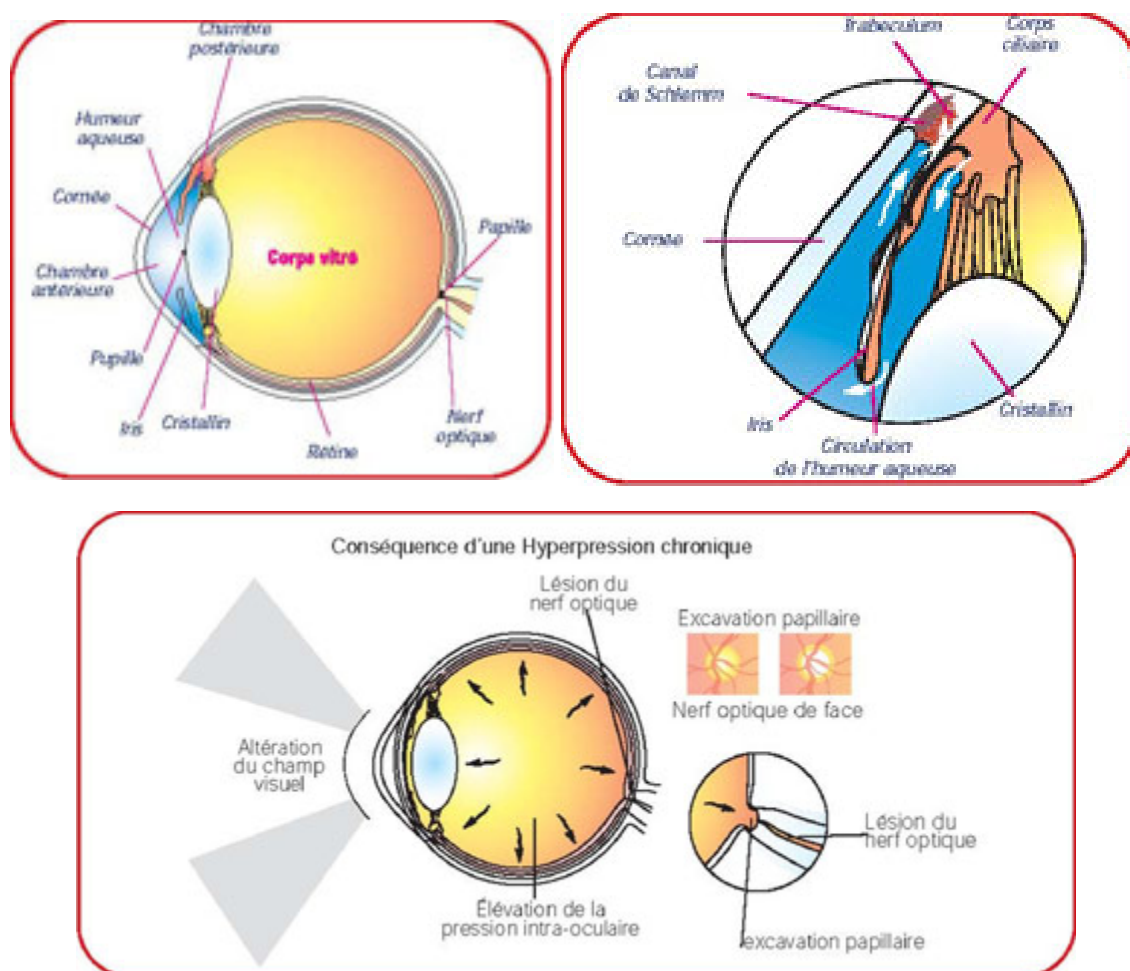
### **1.1.2 Anatomie de l'œil et physiopathologie du glaucome**

Il est utile de revoir l'anatomie de l'œil pour mieux comprendre les outils de diagnostic du glaucome. La chambre antérieure de l'œil est constituée de la cornée, de l'iris, de la pupille et du cristallin, et est remplie d'un liquide appelé humeur aqueuse. Elle s'écoule habituellement par le trabéculum et le canal de Schlemm jusqu'aux veines épisclérales. Lorsque l'écoulement est bloqué, il y a augmentation de la pression dans l'œil.<sup>21</sup>

Cette élévation de la pression intraoculaire (PIO) provoque une excavation du nerf optique,<sup>22</sup> ce qui en retour endommage les cellules ganglionnaires de la rétine et finit par les tuer, entraînant une perte permanente de la vue. La tête du nerf optique est constituée de nombreux axones (fibres nerveuses) de cellules ganglionnaires ayant pris naissance à



l'intérieur de la rétine qui se regroupent au sortir de l'œil. Au point de sortie, le nerf optique prend une forme arrondie et est appelé papille ou disque optique. Au centre de la papille se trouve l'excavation physiologique ou «cup», petite entaille résultant du passage de l'artère et de la veine centrale de la rétine. Le rapport «cup/disc» normal est de 0,3 (c.-à-d. que le diamètre de l'excavation correspond environ au tiers de celui de la papille)<sup>23, 24</sup>. L'excavation physiologique a été décrite comme un «trou de beigne», le beigne étant constitué par l'anneau neurorétinien (la zone comprise entre l'excavation physiologique et le rebord papillaire)<sup>25</sup>. Dans le glaucome, les fibres nerveuses atteintes se dégradent à l'emplacement de l'anneau neurorétinien, entraînant une excavation progressive du nerf optique (voir Figure 1.1 et Figure 1.2).



### 1.1.3 Histologie du nerf optique

Sur le plan histologique (Figure 1.2), malgré qu'il existe quelques variabilités, le nerf optique normal contient environ un million d'axones. Ces axones, regroupés dans le nerf optique, proviennent de la couche de fibres nerveuses ganglionnaires de la rétine. Comme mentionné plus haut, la présence de l'artère et de la veine centrale de la rétine crée une dépression circulaire dans la tête optique de nerf qui est connue comme l'excavation ou coupe. Dans la rétine, on décrit ainsi 2 groupes de cellules ganglionnaires dont les axones sont les fibres nerveuses rétinienne.

Les cellules parvocellulaires ou P-cells (cellules P) constituent le groupe majoritaire et se projettent sur les couches parvocellulaires du noyau géniculé latéral. Elles ont des axones de petit diamètre et une conduction lente des influx nerveux. Différentes catégories de ces cellules sont concernées dans la vision des couleurs, l'acuité visuelle et la perception des formes.

Les fibres magnocellulaires ou M-cells (cellules M) constituent l'autre groupe de cellules ganglionnaires et se projettent dans les couches magnocellulaires du noyau géniculé latéral. Elles ont des axones de grand diamètre et présentent une conduction rapide. Ces cellules M constituent 15% du nombre total de cellules ganglionnaires de la rétine. Un sous-groupe des cellules M correspond aux cellules My qui ne représentent que 25% de l'ensemble des cellules M. Ces cellules sont sensibles aux altérations glaucomateuses et rétinienne.

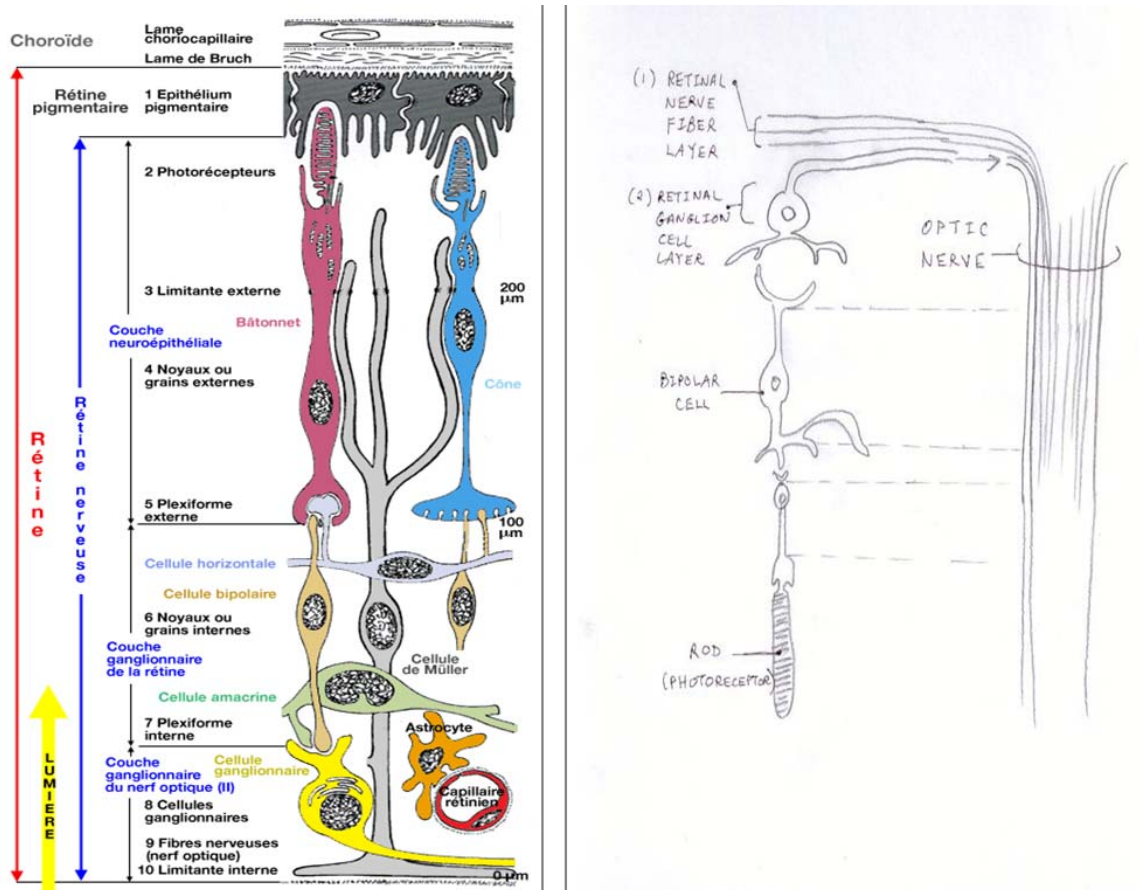


Figure 1.2 : Les couches de la rétine (neuro-épithéliale, ganglionnaire de la rétine et ganglionnaire du nerf optique) (D'après<sup>27, 28</sup>).

### 1.1.4 Épidémiologie

#### 1.1.4.1 Prévalence

Le glaucome affecte environ 67 millions d'individus dans le monde.<sup>1</sup> Il serait la première cause de cécité irréversible à l'échelle mondiale, étant à l'origine de 6,4 millions de cas de cécité.<sup>1</sup> Il est prévu qu'en 2010 près de 60,5 million de personnes seraient atteintes de cette maladie et ce nombre s'élèvera à 79,6 millions en 2020.<sup>29</sup> Sa prévalence est d'environ 2% dans la population âgée de plus de 40 ans dans les pays développés<sup>30</sup> et

d'environ 8% pour les sujets de plus de 80 ans.<sup>31</sup> Cette prévalence peut atteindre 15% chez les personnes âgées de descendance africaine.<sup>6</sup>

Aux États-Unis, plus de 2 millions de citoyens ont été estimés avoir été affectés en 2000 et le nombre de personnes touchées est prévu d'augmenter à 3,6 millions en 2020 à mesure que la population vieillit.<sup>32</sup> Une enquête récente fondée sur la déclaration volontaire de glaucome par les patients réalisée au Canada en 2002-2003 estimait la prévalence de la maladie à 409 000 personnes; de ce nombre, 2,7 % avaient plus de 40 ans, et 11 % plus de 80 ans<sup>3</sup>. Il touche 7% des Canadiens âgés de plus de 65 ans<sup>5</sup> et serait la deuxième cause de cécité chez les Canadiennes et les Canadiens âgés de 50 ans ou plus.<sup>2</sup> Selon l'Institut national canadien pour les aveugles (INCA), le glaucome représentait 6 % des nouveaux cas enregistrés à l'Institut en 2002, ce qui en fait la troisième cause déclarée de déficience visuelle et de cécité au Canada, derrière la dégénérescence maculaire liée à l'âge (50 %) et la rétinopathie (14 %), suivie de la cataracte (3 %). Ces estimations sont fondées sur de l'auto-rapport et sont probablement sous-estimées.<sup>33</sup>

Le Tableau 1.1 présente certaines études de prévalence du GPAO dans différentes populations.<sup>30, 31, 34-45</sup> Le mode d'échantillonnage, la sensibilité et la spécificité des méthodes de dépistage et les critères diagnostiques influent bien sûr sur la validité des résultats de ces études.



selon certains auteurs.<sup>46-49</sup> En effet, plusieurs études montrent que la prévalence du GPAO serait plus grande chez les Noirs<sup>25, 39, 45, 47, 49, 50</sup>, et certaines ont même observé chez ces derniers un taux supérieur de cécité dûe au glaucome<sup>6, 48, 49, 51</sup>. Les Noirs acquerraient également le GPAO à un âge plus jeune que les Blancs (tableau 2). Dans l'étude réalisée à Sainte-Lucie<sup>40</sup>, une proportion élevée de sujets jeunes était atteinte d'un GPAO à un niveau détectable (soit une prévalence de 4,0 % chez les 30-39 ans et de 7,3 % chez les 40-49 ans). Le même constat a également été observé à la Barbade<sup>39</sup> et chez les Afro-Américains de Baltimore<sup>43</sup>. La Baltimore Eye Survey (BES) a montré une prévalence de 3 à 4 fois plus élevée pour chaque groupe d'âge chez les noirs comparativement aux blancs.<sup>52</sup> On ne sait pas pourquoi le risque de glaucome semble plus élevé dans les populations de race noire. Peut-être est-ce lié au fait que les Noirs ont des PIO légèrement plus élevées que les Blancs<sup>46, 53-57</sup>. Une étude réalisée par le Los Angeles Latino Eye Study (LALES) a montré les taux de prévalence plus élevés de manière significative chez les Hispaniques de descendance mexicaine que chez les blancs en particulier dans les groupes âgés de 70 ans et plus.<sup>58</sup>

Nombreux sujets ayant des antécédents familiaux de GPAO développeraient la maladie.<sup>7, 8</sup>. En effet, certaines études ont montré qu'avoir un parent au premier degré (parent, frère ou sœur ou enfant) atteint de glaucome serait régulièrement associé à un risque accru de glaucome chronique à angle ouvert.<sup>59-61</sup> Au Canada, une étude menée par Morgan et Drance démontre que les patients glaucomateux étaient 7,5 fois plus nombreux que les sujets du groupe témoin à avoir une mère ayant souffert d'une grave maladie oculaire<sup>62</sup>. Plusieurs autres études ont également observé que les antécédents familiaux positifs étaient un important facteur de risque de GPAO.<sup>63-65</sup> Le rôle de la génétique est donc de plus en plus incriminé dans ces facteurs de risque.<sup>66-69</sup>

Les autres facteurs de risque non oculaires plus ou moins controversés sont cités. Il s'agirait notamment du diabète dont certains auteurs soulignent une association avec la survenue du GPAO<sup>70-75</sup> et dont d'autres auteurs ne relèvent pas de lien direct.<sup>38, 43, 76, 77</sup>. La tension artérielle a été aussi associée au glaucome à travers le mécanisme d'ischémie

particulièrement lors de l'hypertension<sup>78, 79</sup> mais beaucoup d'autres études n'ont pas trouvé de preuve de lien entre le GPAO et la tension artérielle<sup>76, 80, 81</sup> allant même jusqu'à dire que cette association serait fallacieuse<sup>54, 62, 71, 72</sup>. Une basse pression de perfusion diastolique a néanmoins été liée au GPAO.<sup>76, 80, 82</sup> C'est aussi le cas d'une faible pression de perfusion systolique<sup>82</sup>. Bien que cela ne soit pas tout à fait admis dans la littérature,<sup>50, 82</sup> une crise d'hypotension ou un traitement antihypertenseur accroîtrait le risque de glaucome<sup>62, 71, 83</sup>. Pour ce qui a trait à la migraine, même si elle est de nature vasculaire, le rapport entre la migraine et le glaucome reste incertain. Ainsi, selon Phelps et Corbett, la probabilité de glaucome serait accrue en présence de migraine.<sup>84</sup> Cette hypothèse est contestée par Klein et coll.<sup>85</sup> et par Usui et coll.<sup>86</sup> qui n'ont trouvé aucun rapport entre la migraine et le GPAO. Dans le cas de l'alcool et du tabac, pour certains ces deux habitudes de vie seraient liées au glaucome<sup>38, 62, 70, 72</sup> et pour d'autres pas<sup>76, 81, 87</sup>. L'usage de stéroïdes augmenterait significativement le risque de GPAO<sup>88-90</sup> ou n'aurait pas la moindre conséquence<sup>76</sup>. Certains chercheurs classent le glaucome induit par les corticostéroïdes parmi les glaucomes secondaires<sup>24</sup>.

Les facteurs de risque oculaires incluraient une augmentation de la pression intraoculaire. Selon Rosenberg<sup>91</sup>, une PIO élevée est le facteur de risque le plus constant dans le développement d'une atteinte progressive du nerf optique. Le risque de glaucome serait de 7 à 22 fois plus élevé chez les hypertendus oculaires que chez les normotendus<sup>92</sup>. Certaines études antérieures donnaient à croire que le risque d'atteinte glaucomateuse augmentait aussi avec la taille de la papille optique<sup>93, 94</sup> ou l'importance du rapport «cup-disc»<sup>95</sup>. Mais cette association a été contredite par une autre étude<sup>96</sup> et il est désormais acquis qu'un rapport «cup-disc» élevé pourrait être un indicateur de la maladie dans ses premiers stades plutôt qu'un facteur de risque<sup>50</sup>. La myopie semble également être un facteur de risque de GPAO<sup>97, 98</sup>. Au Japon, on a observé que les myopes avaient une PIO plus élevée que les hypermétropes<sup>42</sup>. En Italie, les myopes risquaient cinq fois plus de contracter le GPAO que les non-myopes<sup>81</sup>. D'autres facteurs de risque ont été cités, comme l'épaisseur de la cornée<sup>99, 100</sup> et récemment, la rigidité de la lame criblée qui a été

reconnue comme un facteur de risque de détérioration rapide du nerf optique.<sup>101</sup> Ainsi, les personnes ayant une cornée plus mince et/ou une lame criblée moins rigide seraient plus à risque.

Étude	Groupe d'âge	Prévalence (%)
Framingham, MA <sup>102</sup> (toutes races)	52-64	1,4
	65-74	5,1
	75-85	7,2
	<b>Total</b>	<b>3,3</b>
Beaver Dam, WI <sup>30</sup>	43-65	1,0
	55-64	1,7
	65-74	2,7
	75+	4,7
Roscommon, Irlande <sup>35</sup>	<b>Total</b>	<b>2,1</b>
	50-59	0,7
	60-69	1,8
	70-79	3,2
Casteldaccia, Italie <sup>37</sup>	80+	3,1
	<b>Total</b>	<b>1,9</b>
	40-59	0,4
	50-59	0,3
Baltimore, MD <sup>43</sup>	60-69	1,4
	70+	3,6
	<b>Total</b>	<b>1,2</b>
	<b>Européens</b>	
	40-49	0,9
	50-59	0,4
	60-69	0,9
	70-79	2,9
	80+	2,2
	<b>Total</b>	<b>1,3</b>
	<b>Afro-Américains</b>	
	40-49	1,2
	50-59	4,1
	60-69	5,5
	70-79	9,2
	80+	11,3
	<b>Total</b>	<b>4,7</b>
Barbade <sup>39</sup>	40-49	1,4
	50-59	4,1
	60-69	6,7
	70-79	14,8
	80+	23,2
	<b>Total</b>	<b>6,8</b>
Sainte-Lucie <sup>40</sup>	30-39	4,0
	40-49	7,3
	50-59	8,7
	60-69	15,2
	70+	9,5
	<b>Total</b>	<b>8,8</b>
Japon <sup>42</sup>	30-49	1,0
	50-69	2,6
	70+	5,3
	<b>Total</b>	<b>2,5</b>

Tableau 1.2 : Prévalence par âge du glaucome primaire à angle ouvert selon huit études épidémiologiques (D'après <sup>21</sup>)



### **1.1.4.3 Épidémiologie au Québec**

Les chiffres contenus dans une mise à jour sur le glaucome effectuée par l'agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) sont issus des estimations découlant d'études effectuées ailleurs (surtout aux États-Unis) car il existe peu d'information directe sur l'épidémiologie du GPAO au Québec. Ainsi une extrapolation de la prévalence du glaucome à partir des données internationales a permis d'estimer à 68 000 personnes la population souffrant de GPAO au Québec<sup>33</sup>.

Les facteurs importants susceptibles d'influencer la prévalence du GPAO au Québec dans les années à venir sont le vieillissement de la population<sup>103</sup> (voir Figure A1.1 à l'annexe1.) et l'immigration, surtout en provenance d'Haïti et des Îles de Caraïbes, où la prévalence de GPAO est élevée.<sup>39</sup>

### **1.1.5 Diagnostic**

Le glaucome ne peut être définitivement diagnostiqué à partir des résultats d'un seul test, ou parfois, même avec une batterie de tests. Les signes cliniques pour poser un diagnostic de GPAO sont classiquement la pression intraoculaire élevée, l'atteinte des champs visuels et l'altération de la papille optique.

#### **1.1.5.1 Pression intraoculaire élevée**

Dans le passé, l'élévation de la pression intraoculaire a été considérée comme importante pour le diagnostic du glaucome. Il est maintenant reconnu que la pression intraoculaire élevée, bien qu'étant un facteur de risque de glaucome, ne constitue pas le diagnostic du glaucome (voir section1.1.4.2). De l'autre côté, une basse pression intraoculaire ne signifie pas une absence de glaucome.

La pression intraoculaire (PIO) est mesurée grâce au tonomètre de Schiotz ou de Goldmann (Figure 1.3) ou au pneumotonomètre. Ce dernier, bien que perdant son exactitude sur une cornée rigide, œdémateuse ou égratignée, était autrefois très utilisé dans les programmes de dépistage du fait qu'il n'existait pas de contact avec la cornée et par conséquent peu de risque de lésion<sup>104, 105</sup>. A ce jour, le tonomètre à applanation portable est très utilisé et de plus en plus préconisé dans ce cadre.

La PIO moyenne se situe autour de 16 ou 17 mm Hg. Elle est dite élevée si elle est supérieure à 21 mm Hg à trois reprises. Toutefois, les études sur la photokératectomie réfractive ou Photorefractive Keratectomy (PRK) et le Kératomileusis in situ assisté par laser ou Laser-Assisted In Situ Keratomileusis (LASIK) montrent que la PIO varie avec l'épaisseur de la cornée centrale (ECC).<sup>104, 106</sup> La présence d'une cornée centrale très épaisse, détectée par la pachymétrie, peut conduire à surestimer la vraie PIO de 5-6 mm Hg, et l'inverse est vrai pour des cornées très minces. Une mesure de PIO est donc plus précise si elle est accompagnée d'une mesure d'ECC par pachymétrie. Ceci n'est toutefois pas applicable dans les programmes de dépistage de masse.

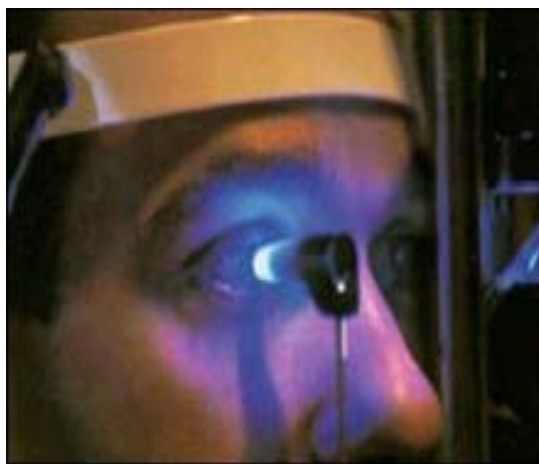


Figure 1.3 : Le tonomètre à applanation de Goldman.

### 1.1.5.2 Atteinte des champs visuels

L'atteinte du champ visuel est mise en exergue par la périmétrie manuelle ou standard ou la périmétrie de la technologie à doublage de fréquence (PDF ou frequency doubling technology perimetry ou FDT). La valeur de la périmétrie dépend à la fois de la fiabilité des réponses du patient et de la minutie du personnel qui administre le test. Il n'y existe pas de définition standardisée d'un champ visuel anormal ni de la progression du déficit visuel.<sup>107-109</sup> Katz et ses collègues ont comparé les méthodes de mesure de la progression du déficit du champ visuel de trois différentes études, l'EMGT (Early Manifest Glaucoma Trial), la CIGTS (Collaborative Initial Glaucoma Trial Study) et l'AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study), et la concordance entre les diverses définitions de la progression du déficit du champ visuel sur un échantillon de 56 patients glaucomateux. Ils ont noté une variation significative dans la classification de la progression selon la méthode de mesure utilisée. Les chercheurs de l'OHTS (Ocular Hypertension Treatment Study) estiment qu'il faut trois champs visuels anormaux pour poser un diagnostic de GPAO<sup>110</sup>. L'utilité de l'évaluation du champ visuel dans le diagnostic du glaucome est restreinte, puisqu'une proportion de 30% (périmétrie standard) à 50 % (périmétrie de Goldmann) du nerf optique est déjà détruite lorsque les premiers déficits du champ visuel apparaissent. Les GPAO ainsi diagnostiqués sont alors à un stade d'évolution modéré plutôt que précoce.<sup>111-113</sup> [tiré de <sup>33</sup>].

Il y a divers types de périmétries. La périmétrie automatisée standard (SAP, pour Standard Automated Perimetry) est très utilisée. La périmétrie automatisée à doublage de fréquence (FDT ou PDF) détecte un déficit du champ visuel à un stade plus précoce que la périmétrie standard<sup>114-116</sup>. Cette technologie peut détecter des cas de glaucome en moyenne quatre années avant les champs visuels automatisés standard. D'où son importance dans un contexte de dépistage.<sup>117</sup> Nous élaborons un peu plus sur cette technologie à la section 1.3.



Figure 1.4 : La périmétrie standard automatisée et l'état de la vision normale et en cas d'atteinte glaucomateuse

### 1.1.5.3 Altération de la papille optique

L'évaluation de la tête du nerf optique est un des tests les plus importants dans le diagnostic de glaucome. Autrefois, elle dépendait essentiellement de l'expertise de l'observateur<sup>118</sup>. Mais, depuis peu, elle gagne en précision par l'automatisation des mesures. Il existe de nombreuses variations interindividuelles de la morphologie d'une papille optique, tant chez les sujets normaux que glaucomateux. Ces différences dans la distribution de la taille de la papille optique influent sur la sensibilité et la spécificité des tests diagnostiques<sup>119</sup>.

L'observation de la papille optique se fait traditionnellement en examinant le fond d'œil par ophtalmoscopie directe. Habituellement, même si cela reste quelque peu controversé, l'évaluation de la surface neurorétinienne est faite selon la règle appelée communément ISNT. La règle de l'ISNT est que la largeur de l'anneau neurorétinien dans sa portion inférieure (I) est supérieure ou égale à la largeur dans sa portion

supérieure (S). Cette dernière est supérieure ou égale à la largeur de l'anneau neurorétinien dans sa portion nasale (N) qui, à son tour, est supérieure ou égale à la largeur dans la portion temporale (T) (ou  $ISNT$  ou  $I \geq S \geq N \geq T$ ). Les dommages typiques de glaucome comprennent l'amincissement focal de l'anneau neurorétinien, l'atrophie concentrique, la profondeur de l'excavation, la discontinuité de la pâleur de l'excavation, l'hémorragie du disque optique, la perte de fibres nerveuses péripapillaires, et la perte d'axones à l'intérieur de la couche de fibres nerveuses rétinienne.

La mesure de l'étendue de l'excavation et la perte des fibres de l'anneau neurorétinien est effectuée à l'aide du rapport entre le diamètre de l'excavation et celui de la papille optique. Ce rapport ne décrit pas de manière adéquate la surface de la papille car en ne tenant pas en compte la taille de la papille, il peut être biaisé et influencer son interprétation clinique. Par exemple, un grand rapport de l'excavation sur la papille optique est normal dans une grande papille de la même manière qu'un grand beignet devrait avoir un plus grand trou qu'un plus petit beignet. Cependant, un grand rapport de l'excavation sur la papille optique implique une perte significative de fibres de l'anneau neurorétinien dans une petite papille optique (voir Figure 1.5). Il a été noté que le rapport de l'excavation sur la papille optique aurait tendance à classer les grandes papilles comme étant glaucomateuse du fait que l'excavation paraît plus grande introduisant ainsi les faux positifs donc une diminution de la spécificité de cette mesure. D'un autre côté le rapport de l'excavation sur la papille optique pourrait aussi porter à classer les sujets avec une petite papille et par là un aspect de petite excavation comme les sujets normaux introduisant ainsi des faux négatifs avec en ricochet donc une diminution de sa sensibilité.

Aussi, parce qu'il est reconnu qu'un grand rapport de l'excavation sur la papille optique n'est pas nécessairement associé à un diagnostic de glaucome, une attention moindre est placée sur la taille de l'excavation ou de la coupe mais de plus en plus sur l'apparence et la configuration du tissu neurorétinien qui se situe entre l'excavation ou la coupe et le rebord de la papille ou du disque optique. En effet, le tissu neurorétinien est la

surface qui connaît en premier un changement en cas de glaucome et doit par conséquent être bien examiné lors de l'évaluation de la tête du nerf optique. Cette évaluation doit aussi tenir compte des facteurs comme l'âge du patient lors de l'interprétation des résultats car il est bien établi qu'au fur et à mesure que l'on vieillit, il y aurait une perte de tissu neurorétinien avec une vitesse normale comprise entre 0.28% et 0.39% par an. Ce qui conduit à une augmentation physiologique de l'excavation de la papille avec un rapport de l'excavation sur la papille d'environ 0.1 entre 30 et 70 ans.<sup>120</sup> Ce changement morphologique est parallèle à la perte des axones du nerf optique observée en cas de glaucome<sup>121</sup> et pourrait facilement et à tort être mis sur le compte de glaucome occasionnant perte de la spécificité du rapport de l'excavation sur la papille.

L'échelle de probabilité d'atteinte de la papille optique ou le Disc Damage Likelihood Scale ou DDLS<sup>122</sup> vient un peu corriger ces limites du rapport de l'excavation sur la papille optique. En effet, il tient compte à la fois de la taille de la papille optique (petite, moyenne et grande papille) et de la perte des fibres de l'anneau neurorétinien causée par le glaucome. Il varie entre 0 et 7; 0 étant le stade où il n'y aucune lésion et 7 étant le stade le plus avancé (Figure 1.6).

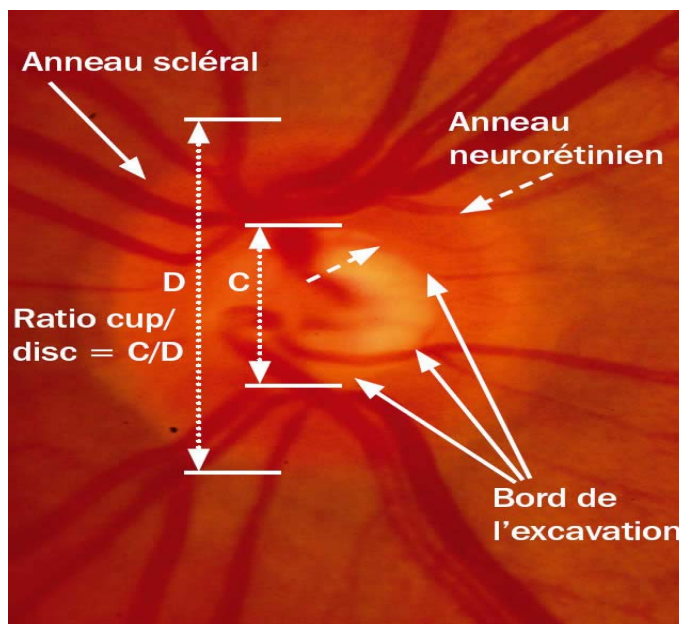























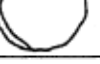





Figure 1.5 : La mesure de la profondeur de l'excavation et la perte des fibres de l'anneau neurorétinien effectuée à l'aide du rapport entre l'excavation (cup) et la papille optique (disc). (D'après <sup>123</sup>).

	The Thinnest Width of the Rim (Rim/Disk Ratio)			Examples		
Stage	Small Disk < 1.5 mm	Average Size Disk 1.5 – 2.0 mm	Large Disk > 2.0 mm	Small Disk	Average Size Disk	Large Disk
<b>0a</b>	0.5	0.4 or more	0.3 or more			
<b>0b</b>	0.4 up to 0.5	0.3 – 0.4	0.2 – 0.3			
<b>1</b>	0.3 up to 0.4	0.2 – 0.3	0.1 – 0.2			
<b>2</b>	0.2 up to 0.3	0.1 – 0.2	0.05 – 0.1			
<b>3</b>	0.1 up to 0.2	0.01 – 0.1	0.01 – 0.05			
<b>4</b>	0.01 – 0.1	no rim < 45 degrees	no rim < 45 degrees			
<b>5</b>	no rim < 45 degrees	no rim 45 – 90 degrees	no rim 45 – 90 degrees			
<b>6</b>	no rim 45 – 90 degrees	no rim 91 – 180 degrees	no rim 91 – 180 degrees			
<b>7</b>	no rim > 90 degrees	no rim > 180 degrees	no rim > 180 degrees			

\*The DDLS is based on the radial width of the neuroretinal rim measured at its thinnest point. The unit of measurement in the rim/disk ratio, that is, the radial width of the rim compared to the diameter of the disk in the same axis. When there is no rim remaining, the rim/disk ratio is 0. The circumferential extent of rim absence (0 rim/disk ratio) is measured in degrees. Caution must be taken to differentiate the actual absence of rim from sloping of the rim as, for example, can occur temporally in some patients with myopia. A sloping rim is not an absent rim. Because rim width is a function of disk size, disk size must be evaluated prior to attributing a DDLS stage. This is done with a 60-D to 90-diopter (D) lens with appropriate corrective factors. The Volk 60-D lens minimally underestimates the disk size. Corrective factors for other lenses are Volk 60-D  $\times .88$ , 66-D  $\times 1.0$ , 78-D  $\times 1.2$ , 90-D  $\times 1.33$ . Nikon (Nikon, Tokyo, Japan) 60-D  $\times 1.03$ , 90-D  $\times 1.63$ .

Figure 1.6 : La mesure de la perte des fibres de l'anneau neurorétinien par le Disc Damage Likelihood Scale (DDLS) <sup>122</sup>.

L'examen du fond d'œil par ophtalmoscopie directe est très subjectif et l'interprétation de l'image peut varier d'un observateur à l'autre. En plus, il est réalisé en mydriase (pupille dilatée) et ne peut donc pas être applicable dans un contexte de dépistage.

Les photographies du fond d'œil par des caméras non mydriatiques (c'est-à-dire sans que la pupille soit dilatée préalablement) sont utilisées afin d'évaluer l'altération de la papille et la progression glaucomateuse, demeurant ainsi un outil potentiel de dépistage. Il en est de même pour les nouvelles techniques diagnostiques comme le microscope confocal à balayage laser (MCBL) (Heidelberg Retina Tomograph, ou HRT), le tomographe à cohérence optique (TCO ou OCT) et le polarimètre à balayage laser ou PBL (GDx), qui permettent l'automatisation des mesures du rebord et de l'excavation de la papille et éliminent presque tout aspect subjectif de l'évaluation. En revanche, leurs résultats doivent être interprétés avec un soin minutieux en raison des nombreux artéfacts qu'elles peuvent engendrer.

Avec le microscope confocal à balayage laser (MCBL), le contour du nerf optique est dessiné à la main. Ce qui constitue une source de variabilité rendant la valeur du test tributaire de la compétence de celui qui l'administre. La mobilité de l'œil et le plan de référence sont aussi d'autres sources de variabilité. Le MCBL permet une évaluation quantitative de la topographie des structures oculaires et un suivi précis des changements topographiques basé sur cette ligne de contour par rapport à un plan de référence. Ces paramètres sont comparés à une base de données normatives comprises dans le logiciel de l'appareil. Une comparaison interindividuelle souffre néanmoins de l'absence de base de référence de valeurs normales et la distribution dans la population est inconnue<sup>17,18</sup>

Le tomographe à cohérence optique (TCO ou OCT (Optical coherence tomography)) produit des images du pôle postérieur de l'œil à une échelle spatiale très précise (la couche de fibres nerveuses rétiniennes, la tête du nerf optique et la macula).



Le TCO permet de mesurer spécifiquement l'épaisseur de la couche de fibres nerveuses rétinienne.

Le polarimètre à balayage laser étudie aussi l'épaisseur de la couche de fibres nerveuses du nerf optique. Une variante récente de l'appareil, appelée compensation cornéenne variable (CCV ou GDX-VCC), permet la correction des erreurs dues à la réfraction de la cornée. [tiré de <sup>33</sup>].

### **1.1.6 Traitement**

Le traitement du glaucome vise à réduire la pression intraoculaire. Ce qui permettrait de stopper la progression de la maladie. Les moyens le plus souvent utilisés pour traiter le glaucome sont les médicaments, la trabéculéctomie au laser et la chirurgie. La thérapie génique se perfectionne et réserve un potentiel de traitement dans l'avenir<sup>124</sup>, de même que la neuroprotection<sup>125-127</sup>. Cette partie est adaptée de <sup>21</sup>.

#### **1.1.6.1 Traitement médical**

Les collyres sont les médicaments les plus prescrits ; ils sont topiques (action locale) et directement administrés par instillation sur la conjonctive de l'œil (médicament sous forme liquide). Dans certains cas, l'ophtalmologiste peut également prescrire des comprimés. Ces traitements médicamenteux ont pour but d'abaisser par différents mécanismes la pression à l'intérieur de l'œil, ce qui indirectement protège la vision. Suivant leur mode d'action, les collyres sont classés en plusieurs groupes :

- Les bêtabloquants qui diminuent la production d'humeur aqueuse et par ce fait la tension de l'œil.

- Les myotiques qui sont ainsi appelés parce qu'ils provoquent une diminution de la taille de la pupille (myosis) et abaissent la tension de l'œil en facilitant l'évacuation de l'humeur aqueuse.

- Les sympathomimétiques qui sont souvent prescrits avec des bêtabloquants.

- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique qui diminuent la production de l'humeur aqueuse. Les comprimés d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique sont prescrits quelquefois afin d'obtenir une efficacité plus importante dans le traitement médicamenteux du glaucome.

- Les agonistes des prostaglandines qui favorisent l'écoulement de l'humeur aqueuse.

Ces différentes molécules médicamenteuses ont non seulement une bonne tolérance oculaire (ne brouille plus la vue...) mais certaines pourraient être dotées d'un effet neuroprotecteur. Toutes ont également comme avantage de simplifier les schémas de traitement : souvent, une seule instillation par journée suffit. En contrepartie, un petit nombre d'inconvénients, de contre-indications, de contraintes (goût amer, fatigue voire somnolence avec les collyres et surtout avec les comprimés d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, risque de changement de couleur des iris avec les agonistes de la prostaglandine, problèmes cardio-respiratoires avec les bêtabloquants). L'ophtalmologiste choisira parmi les différents collyres hypotonisants disponibles celui ou ceux qui, étant le mieux tolérés, contrôlent le mieux la pression intraoculaire.

### **1.1.6.2 Traitement par laser.**

Le laser permet d'avoir une intervention sur les structures de l'œil sans devoir effectuer de geste chirurgical. Le traitement au laser, pour autant qu'il soit techniquement possible, se fait de manière indolore. Il ne nécessite pas d'hospitalisation et se pratique dès lors de manière ambulatoire. Toutefois, même s'il se révèle efficace, il permettra

rarement de pouvoir se passer de tout collyre (il peut cependant contribuer du moins pendant un certain temps à devoir ajouter un autre collyre...). Trois grandes techniques utilisent l'énergie lumineuse du laser pour faire baisser la pression intraoculaire :

- La trabéculoplastie : le laser est dirigé sur le trabéculum (situé dans l'angle entre l'iris et la cornée) qui reçoit une série d'impacts afin d'augmenter sa perméabilité et ainsi faciliter l'élimination de l'humeur aqueuse. Une gêne locale et modérée peut-être observée pendant quelques heures.

- L'iridotomie : le laser est utilisé afin de réaliser une ouverture dans l'iris pour permettre à l'humeur aqueuse d'atteindre son filtre, le trabéculum. Cette technique est réservée au traitement du glaucome à angle fermé (GAF).

- Le cycloaffaiblissement : il consiste à diminuer la capacité de production d'humeur aqueuse par le corps ciliaire. Il est réalisé par différents types de laser et dans des cas de glaucome très particuliers, notamment les glaucomes secondaires et suite aux échecs des autres traitements.

### **1.1.6.3 Traitement chirurgical.**

La chirurgie représente la solution la plus efficace pour conserver l'acuité visuelle ou du moins ralentir très sensiblement la progression des pertes du champ visuel. Elle est réalisée à l'aide du microscope opératoire et d'instruments de microchirurgie. Elle s'effectue sous anesthésie locale et nécessite une courte hospitalisation (quelques heures). Comme toute chirurgie, il peut exister un risque de complications : saignements, infection, accélération d'une cataracte préexistante...). Elle doit dès lors être réalisée de manière minutieuse et suppose un suivi post-opératoire très rigoureux.

Les différentes techniques chirurgicales consistent à faciliter l'écoulement de l'humeur aqueuse en enlevant un fragment du trabéculum (trabéculectomie) ou en

laissant en place une très fine membrane (trabéculéctomie non perforante). Le traitement chirurgical réussi du glaucome signifie que l'usage de collyre ne soit plus requis ou requis en moins grand nombre. Cela ne veut pas dire que la guérison est définitive ; un suivi régulier continue à s'imposer car des remontées tensionnelles sont toujours possibles au fil du temps et peuvent rendre nécessaire la reprise d'un traitement médical par collyres ou par laser voire, une nouvelle intervention chirurgicale.

### **1.1.7 Efficacité du traitement**

Avant 1995, il était admis que divers traitements disponibles réussissaient à diminuer la PIO<sup>128</sup>. Mais il n'était pas prouvé quantitativement ou avec des démonstrations directes que cette réduction de la PIO contribuait à prévenir ou à retarder le développement du glaucome c'est-à-dire la perte du champ visuel. Il restait cependant acquis par consensus médical et selon l'office of Technology Assessment américain<sup>129</sup>, que les traitements étaient probablement efficaces. Depuis lors, plusieurs groupes d'études se sont penchés sur la question.

Ainsi, les travaux de l'Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS), qui analysent et comparent les effets thérapeutiques, stipulent que en cas de glaucome avancé, si l'on traite de façon à obtenir une PIO d'environ 12.3 mmHg, il n'y a presque pas de détérioration du champ visuel.<sup>130-135</sup> Les groupes Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) et le Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) ressortent de leur études que si on instaure un traitement avec des baisses de PIO ciblées, il n'y a pas de perte de champ visuel avant au moins 5 ans.<sup>136, 137</sup> L'étude de CIGTS a aussi démontré que depuis 1995 l'utilisation d'une nouvelle classe de médicaments (les prostaglandines) permet une baisse importante de PIO sans intervention chirurgicale, sans effets secondaires et sans atteinte significative de la qualité de vie des patients. Le groupe Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) démontre qu'en traitant une hypertonie oculaire, nous pouvons diminuer l'apparition du glaucome par au moins 50% en 5 ans<sup>65, 73, 22</sup>. La conclusion du Collaborative Normal Tension Study Group (CNTSG) estime que

la diminution de 30% de la PIO peut diminuer de 2/3 la progression du glaucome chez les patients avec glaucome à tension normale.<sup>134</sup>

Beaucoup plus récemment l'agence d'évaluation des technologies en mode d'intervention en santé (AETMIS) a fait une synthèse des différentes études réalisées sur l'efficacité du traitement ces cinq dernières années dans son rapport publié en 2007 et arrive à la conclusion suivante :<sup>33</sup>

Aujourd'hui, le seul traitement du glaucome consiste à abaisser la PIO, quel que soit son niveau de départ. Une méta-analyse des études évaluant le traitement de la PIO élevée chez les sujets n'ayant pas de GPAO montre qu'il a un effet préventif sur l'apparition du glaucome. Les experts s'accordent pour dire que le traitement de la PIO élevée prévient l'apparition du GPAO chez un certain pourcentage des personnes traitées. La controverse resterait plus vive quant au bien-fondé de traiter toutes les personnes ayant une PIO élevée ou seulement celles qui risquent d'avoir un GPAO.

Les revues systématiques montrent que la réduction thérapeutique de la PIO permet de diminuer de manière significative le risque de progression d'un glaucome à tous les stades de la maladie, particulièrement chez les personnes ayant une PIO élevée. Ce constat a été fait de nouveau dans une étude de suivi récente. On ne sait pas exactement lequel de la chirurgie ou du traitement médicamenteux est plus efficace comme traitement de première intention chez ces patients, surtout avec l'arrivée de nouveaux médicaments topiques ayant moins d'effets secondaires. Par contre, le rythme de progression du déficit du champ visuel est lent chez la grande majorité des patients traités et jusqu'à présent, aucune étude n'a montré que le traitement améliorait la qualité de vie à long terme. Toutefois, un suivi à plus long terme s'avère nécessaire pour conclure.

La preuve de l'efficacité du traitement médical ou chirurgical pour préserver le champ visuel dans les cas de glaucome à pression normale est faible; un nouveau traitement hypotenseur (brominamine) associé avec l'atteinte d'une cible de 20 % de diminution de la PIO est prometteur.

## 1.2 Dépistage du glaucome

Après la description de l'évolution naturelle de la maladie et l'analyse des données probantes sur l'efficacité des traitements, cette section donne des éléments sur le dépistage de glaucome, son bien fondé, ses enjeux et décrit les outils diagnostiques potentiellement utiles pour le dépistage.

### 1.2.1 Principes de dépistage

#### 1.2.1.1 Concept de dépistage en santé publique

Le dépistage a été défini comme un «examen de personnes asymptomatiques, en vue de les classer comme probable, ou peu probable, d'avoir la maladie qui fait l'objet de dépistage».<sup>138</sup> Si le modèle de la maladie en cause est défini comme suit, on peut supposer que la détection précoce serait alors bénéfique.

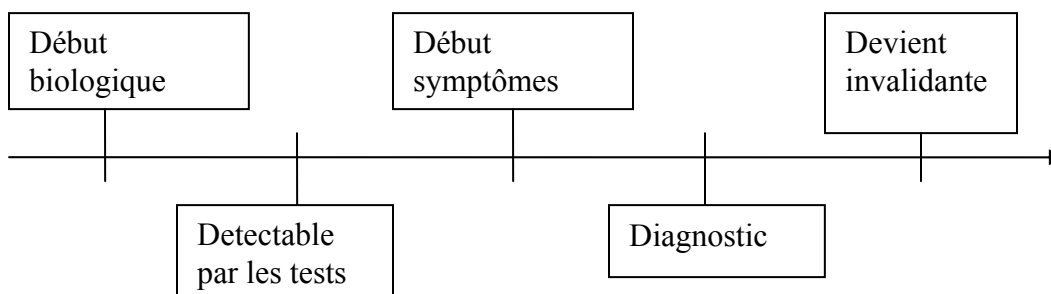


Figure 1.7 : Le modèle de l'histoire naturelle des maladies (D'après <sup>139</sup>)

Le dépistage joue un rôle dans la prévention primaire, secondaire et tertiaire. La prévention primaire vise à réduire les facteurs de risque qui sont modifiables. Dans le cas du glaucome, la pression intra oculaire constitue un facteur de risque attribuable à cette échelle.

La prévention secondaire vise à déceler la maladie à un stage précoce afin de prévenir ou de retarder la progression de la maladie. Le test efficace doit être à la fois exact et pratique et il faudrait qu'il y ait des preuves suffisantes indiquant que la détection précoce et le traitement améliorent les résultats des sujets asymptomatiques. C'est à ce stade que se situe le bien fondé d'avoir des tests ou des mesures indicatifs de la maladie en son stade précoce en cas de glaucome.

La prévention tertiaire permet de prévenir ou de retarder l'apparition des complications associées chez des personnes qui sont déjà atteintes de la maladie soit dans le cas d'espèce, du glaucome. L'éducation joue un rôle clé à ce stade.

Toutefois, dans les cas de maladies rares, le dépistage d'un grand nombre de personnes en vue de détecter très peu de cas peut représenter une charge financière disproportionnée pour le système de santé.

Pour justifier l'instauration d'un programme de dépistage, des critères doivent être remplis notamment ceux décrits par Wilson et al. qui sont les suivants <sup>140</sup> :

1. La condition ou la maladie est un problème important de santé publique.
2. L'histoire naturelle de la maladie doit être bien comprise.
3. Il doit y avoir un traitement (curatif ou qui prévienne la progression de la maladie) dont l'efficacité est bien démontrée.
4. Un diagnostic précoce doit influencer l'issue de manière favorable, i.e. il doit y avoir un stade latent où une détection et un traitement précoce influencent le pronostic.

5. Il doit exister une politique consensuelle quant au traitement (i.e. qui traite-t-on et comment).
6. Le test de dépistage devrait être sécuritaire, simple, peu coûteux, acceptable et robuste.
7. Le test doit avoir une bonne validité (sensitivité et spécificité) et fiabilité.
8. Des établissements pour le diagnostic et le traitement des individus positifs au test de dépistage doivent être disponibles.
9. Le coût-efficacité (“cost-effectiveness”) du dépistage doit pouvoir se justifier.
10. Le dépistage doit être un processus continu; être négatif au test de dépistage un jour n’empêche pas la maladie de se développer plus tard.

#### **1.2.1.2 Critères de dépistage : cas du glaucome**

Le glaucome remplit la plupart de ces critères. Celui relatif aux tests de dépistage de cette pathologie reste encore litigieux et justifie en partie la raison d’être de ce projet de recherche.

1. Le glaucome est un problème important de santé publique car il constitue la deuxième cause de cécité dans le monde après la cataracte et la première cause de cécité irréversible. Il touche comme nous l’avions mentionné précédemment environ 67 millions d’individus dans le monde et est responsable de 6,7 à 8.5 millions de cécité bilatérale<sup>29</sup>. Sept pour cent de Canadien âgés de 65 ans et plus sont affectés par le glaucome.<sup>5</sup> Le nombre de Canadiens affectés augmentera selon la projection démographique. En 2006, 13% de Canadiens appartenait à la tranche d’âge de 65 ans et plus. Ce nombre se chiffrera à 21% en 2026 soit 1 canadien sur 5 avec le vieillissement des ‘baby boomers’<sup>141</sup> le portrait de la maladie augmentera alors au cours des prochaines décennies. Tel que nous avons vu à la section 1.1.4.

2. Bien que l’on connaisse comment la maladie progresse dans le temps et les différents facteurs qui aggravent et améliorent la maladie, l’histoire naturelle du glaucome connaît encore les zones d’ombre notamment en ce qui concerne sa



physiopathologie. En effet, il existe des auteurs qui évoquent des hypothèses mécanique<sup>101</sup>, génétique<sup>66-69</sup> ou neurovasculaire<sup>78, 79</sup>.

3. Il existe un traitement qui prévient la progression de la maladie dont l'efficacité est bien démontrée. En effet l'accent est mis sur le contrôle médical et ou chirurgical visant à diminuer la PIO afin d'éviter plus de dommage au nerf optique. Quelques études cliniques randomisées ont bien spécifié les bienfaits et l'efficacité du traitement de glaucome tel que mentionné à la section 1.1.7. Il reste cependant un problème de non compliance dont le taux varie entre 5-80% avec une moyenne le plus souvent citée de 30%.<sup>142</sup>

4. Il n'est plus à démontrer qu'un diagnostic précoce de glaucome influence favorablement l'issue de la maladie. Plus il est détecté et pris en charge de façon précoce, moins il provoque de dommages dans le nerf optique. Il y aurait assez de redondance et de réserve dans le nerf optique et la couche de cellules rétinienne ganglionnaires de la rétine pour que jusqu'à 35% des axones de la fibre nerveuse doivent être perdus avant que les pertes du champ visuel ne deviennent détectables.<sup>112</sup> Il est démontré qu'un traitement précoce pourrait réduire l'incidence de la perte du champ visuel.<sup>143</sup>

5. Bien qu'il existe des traitements qui ont fait leur preuve, une politique consensuelle à ce sujet reste encore d'actualité notamment quand on sait que les écoles américaines préconisent le traitement médical et les écoles européennes penchent plus pour l'approche chirurgicale.

6. Le choix du test de dépistage reste un problème limitant l'implantation d'un programme de dépistage pour le glaucome. En effet il n'existe pas un seul test susceptible de jouer ce rôle à lui seul et en général la combinaison de plusieurs tests est requise. Cependant depuis l'avènement des nouveaux outils diagnostiques tel que revu à la section

1.1.5, plusieurs études dont le but est de valider ces outils dans un cadre de dépistage du glaucome, sont en cours et ont des résultats prometteurs.

7. Il n'existe pas de test définitivement établi avec une bonne validité (sensibilité et spécificité) et fiabilité. La valeur prédictive positive d'un tel test serait améliorée si le test s'effectuait dans les populations cibles à risque de glaucome. Les mesures de performances des tests de dépistage sont décrites dans la section suivante. Elles dépendent hautement de l'étalon de référence ou 'gold standard'.

8. Des établissements pour le diagnostic et le traitement des individus positifs au test de dépistage du glaucome sont disponibles. Même si le débat sur le manque de ressources humaines spécialisées reste encore d'actualité.

9. Le coût-efficacité ("cost-effectiveness") du dépistage ne se justifie pas si le dépistage se réalise dans la population générale. Mais plusieurs études portent à croire que ce coût doit pouvoir se justifier si le dépistage du glaucome est réalisé dans les populations à risques.

10. Le dépistage de glaucome pourrait être un processus continu; être négatif au test de dépistage un jour n'empêche pas la maladie de se développer plus tard.

## **1.2.2 Mesures de performance des tests de dépistage**

### **1.2.2.1 Performances intrinsèques : Sensibilité et spécificité**

La sensibilité et la spécificité d'un test de dépistage définissent la validité intrinsèque de ce test. Elles sont définies et calculées en conditions expérimentales et sont donc indépendantes du type de personne testée.

La sensibilité d'un test est la probabilité que le test soit positif si la personne est atteinte de la maladie. C'est le nombre de vrais positifs (tests positifs chez des personnes atteintes de la maladie) divisé par le nombre total de personnes atteintes de la maladie ( $a/a+c$ ). Plus un test est sensible moins il comporte de faux négatifs (tests négatifs chez des personnes atteintes de la maladie) et mieux il permet, s'il est négatif, d'exclure la maladie.

La spécificité d'un test est la probabilité que le test soit négatif si la personne testée est indemne de la maladie. C'est le nombre de vrais négatifs (tests négatifs chez des personnes indemnes de la maladie) divisé par le nombre total de personnes indemnes de la maladie ( $d/b+d$ ). Plus un test est spécifique, moins il occasionne de faux positifs (tests positifs chez des personnes indemnes de la maladie) et mieux il permet, s'il est positif, d'affirmer la maladie

Sensibilité et spécificité d'un test sont interdépendantes : l'augmentation de la sensibilité d'un test se fait toujours au détriment de sa spécificité et inversement.

		<i>Maladie</i>		
		présente	absente	
<i>Test</i>	positif	a vrai positif (VP)	b faux positif (FP)	a + b total tests positifs
	négatif	c faux négatif (FN)	d vrai négatif (VN)	c + d total tests négatifs
		a + c total malades	b + d total non malades	effectif total

Tableau 1.3 : Tableau 4x4 mettant en exergue la relation entre le test et la maladie.

Il faut distinguer la sensibilité d'un test de dépistage de la sensibilité d'un programme de dépistage. La sensibilité d'un programme de dépistage est la probabilité que le diagnostic de la maladie soit effectué par le programme de dépistage chez une personne ayant la maladie. Cette sensibilité dépend bien sûr de la sensibilité du test de dépistage, mais aussi du taux de participation et des conditions de réalisation du programme de dépistage : délai entre 2 tests (la sensibilité du programme de dépistage augmente si l'on raccourcit le délai entre 2 tests), acceptabilité et sensibilité des examens de confirmation diagnostique en cas de test positif. Enfin, cette sensibilité dépend du temps de séjour moyen passé par la maladie dans la phase préclinique pendant laquelle elle est détectable par le test de dépistage. Toute chose étant égale par ailleurs, plus cette phase est longue, plus la sensibilité du programme de dépistage est élevée.

#### **1.2.2.2 Performances extrinsèques : valeurs prédictives positive et négative**

Les performances extrinsèques sont relatives à l'utilisation du test pour une population donnée et diffèrent selon les caractéristiques de la population testée. Elles sont définies et calculées en situation de dépistage et permettent d'apprécier la pertinence de l'utilisation du test dans cette population précise.

La valeur prédictive positive (VPP) d'un test est la probabilité que la personne soit réellement malade si son test est positif. C'est le nombre de vrais positifs (tests positifs chez des personnes atteintes de la maladie) divisé par le nombre total de personnes dont le test est positif ( $a/a+b$ ). La formule de Bayes permet de calculer la VPP d'un test en fonction de sa sensibilité (SE), de sa spécificité (SP) et de la prévalence de la maladie (P).

$$VPP = \frac{SE \times P}{SE \times P + (1 - P) \times (1 - SP)}$$

La valeur prédictive négative (VPN) d'un test est la probabilité que la personne n'ait pas la maladie si son test est négatif. C'est le nombre de vrais négatifs (tests négatifs chez des personnes indemnes de la maladie) divisé par le nombre total de personnes dont le test est négatif ( $d / c+d$ ).

$$VPN = \frac{SP \times (1 - P)}{SP \times (1 - P) + P \times (1 - SE)}$$

La prévalence de la maladie et la VPP du test de dépistage varient dans le même sens. Quelles que soient les performances intrinsèques du test (sensibilité et spécificité), si la prévalence de la maladie est faible (ce qui est habituellement le cas dans le cadre du dépistage), la probabilité qu'une personne ayant un test positif soit réellement malade est faible : un test positif a dans ce cas de fortes chances d'être un faux positif.

### **1.2.2.3 Courbe ROC ou The receiver operator characteristic (ROC) curves**

Lorsqu'un examen fournit des résultats de type continu, il faut déterminer le meilleur seuil entre les valeurs pathologiques et les valeurs normales. L'idéal serait d'obtenir une sensibilité et une spécificité égales à 1. Ce n'est généralement pas possible, et il faut tenter d'obtenir les plus fortes valeurs pour ces deux paramètres, sachant qu'ils varient en sens inverse.

On s'aide pour ce choix d'un outil graphique, la courbe ROC (Receiver Operating Characteristics). Une courbe ROC est le tracé des valeurs de la sensibilité  $Se$  en fonction de  $1-Sp$ . Il est possible de dériver un indicateur synthétique à partir de la courbe ROC, il s'agit alors de l'AUC (Area Under Curve – Aire ou surface sous la courbe), elle indique la probabilité d'un individu positif d'être classé devant un individu négatif. Il existe une valeur seuil, si l'on classe les individus au hasard, l'AUC sera égal à 0.5.

### **1.2.3 Outils de diagnostic potentiellement utiles pour le dépistage de glaucome**

Nous vous proposons dans cette section un survol de la revue de la littérature adaptée du rapport fourni par l'AETMIS<sup>33</sup> sur la performance de ces outils dans un contexte de dépistage.

#### **1.2.3.1 Tonométrie**

La pression intraoculaire (PIO) est un facteur de risque important, et son contrôle est la base du traitement. Toutefois, la mesure de la pression intraoculaire par tonométrie ne s'est pas avérée un test adéquat pour le dépistage populationnel du glaucome.<sup>144, 145</sup>

La Baltimore Eye Study indique qu'à un seuil de 21 mmHg, la sensibilité de la tonométrie est de 47,1 % et sa spécificité de 92,4 %<sup>44, 146</sup>. Aucun seuil ne réunit une sensibilité et une spécificité combinées assez élevées pour un test de dépistage. Dans une autre étude, le tonomètre de Schiotz avait une valeur prédictive positive de 87.1% pour détecter la TIO élevée mais seulement de 35.5% pour détecter le glaucome.<sup>147</sup>

#### **1.2.3.2 Tests fonctionnels : la périmétrie de la technologie à doublage de fréquence (ou Frequency doubling technology perimetry ou FDT)**

Le FDT serait supérieur aux périmetries usuelles telles que le Short Wavelength Automated Perimetry (SWAP) et le Standard Achromatic Perimetry (SAP) dans sa capacité de déceler précocement les anomalies du champ visuel chez les patients atteints de glaucome et avait une sensibilité de 92 % et une spécificité de 93 %<sup>148</sup>. Thomas et al<sup>149</sup> lui confère une sensibilité de 85.9% et une spécificité de 95.1% tandis que Tatemichi et al<sup>150</sup> lui ont trouvé une sensibilité de 91.2% et 90.5% respectivement pour l'œil gauche et l'œil droit. Une étude japonaise<sup>151</sup> a trouvé une sensibilité variant de 56 % à 96.6% selon l'étalon de référence ou 'gold standard' et la définition de glaucome. Dans une étude réalisée dans une population rurale du sud de l'Inde, Mansberger et al.<sup>152</sup> ont utilisé

comme test de référence l'examen clinique (apparence glaucomateuse de la papille optique) et obtenu une sensibilité de 7 %. En Australie, Robin et al.<sup>153</sup> ont trouvé une sensibilité et une spécificité de 84,2 % et de 55 % respectivement. En Belgique, Detry-Morel et al.<sup>144</sup> ont trouvé que le FDT avait une sensibilité de 59 % et une spécificité de 64 % avec comme test de référence l'évaluation de l'état de la papille optique par photographie non mydriatique du fond d'œil et le consensus de trois experts. D'autres études comme celles de Tribble et al.<sup>154</sup> rapportent une spécificité de 95% avec des sensibilités de 39%, 86% et 100% pour le glaucome précoce, modéré et sévère respectivement.

Le Tableau 1.4 montre une synthèse de la performance du FDT. Ces études montrent que la performance de la FDT en contexte de dépistage populationnel varie en fonction de la valeur seuil choisie et du test de référence utilisé. La sensibilité varie entre 7 et 92%, ce qui s'explique par les différences importantes de contextes et de populations dépistées. Ces études n'étaient pas l'utilité du FDT seul pour le dépistage populationnel.

AUTEURS (PAYS)	POPULATION		SENSIBILITÉ (%)	SPÉCIFICITÉ (%)	VALEUR SEUIL	TESTS DE RÉFÉRENCE
	Nombre de sujets	Âge : étendue ( $\mu$ et écart- type)				
Iwase <i>et al.</i> , 2007 (Japon)	2 977	40-92 (55,7 $\pm$ 11,3)	55,6	92,7	$\geq 1$ lacune	Champ visuel et photographies
Mansberger <i>et al.</i> , 2005b (Inde)	296	30-65 (44,5 $\pm$ 6,5)	7*	87	1 lacune (à un niveau de 5 %)	Examen clinique de l'œil
Robin <i>et al.</i> , 2005 (Australie)	659	50-90 (64,6 $\pm$ 0,7)	84,2	55	$\geq 1$ lacune à 2 reprises	Examen clinique de l'œil + photographie + champ visuel
Detry-Morel <i>et al.</i> , 2004 (Belgique)	1 620	22-97 (63,2 $\pm$ 10,7)	58,6	64,3	1 lacune (à un niveau de 5 %)	Consensus de trois observateurs après photographie non mydriatique (à l'insu)
Yamada <i>et al.</i> , 1999 (Japon)	240	(59,6 $\pm$ 14,7)	92	93	1 lacune	Examen clinique de l'œil par un spécialiste en glaucome et en périmétrie

\* Pour une papille optique glaucomateuse.

Tableau 1.4 : Performance du FDT dans le contexte de dépistage du glaucome dans la population (adapté de <sup>33</sup> )

### **1.2.3.3 Visualisation de la papille optique**

L'apparence de la papille optique est primordiale pour diagnostiquer le GPAO et caractériser s'il y a ou non progression de la maladie. La performance des outils tels que la caméra non mydriatique, le microscope confocal à balayage laser (MCBL), la tomographie à cohérence optique (TCO ou OCT) et la polarimétrie à balayage laser (PBL) ont été exploré avec des résultats variables.

#### ***1.2.3.3.1 Caméra non mydriatique***

La performance des photographies monoscopiques ou stéréoscopiques prises avec une caméra numérique non mydriatique a été évaluée dans une étude réalisée par Lamoureux et al.<sup>155</sup> La sensibilité et la spécificité de la caméra non mydriatique pour détecter un rapport C/D > 0,6 (rapport cup/disk, ou rapport entre le diamètre de l'excavation et le diamètre de la papille mesuré par le HRT) sont élevées. La caméra non mydriatique obtient un taux de succès de l'examen de 92,2 % (monoscopique) et de 87,6 % (stéréoscopique). L'incapacité de faire la photographie était principalement liée à des opacités des milieux oculaires, et non à l'absence de dilatation pupillaire.

#### ***1.2.3.3.2 Microscopie confocale à balayage laser (MCBL)***

Depuis l'arrivée de la MCBL, plusieurs générations de modèles se sont succédées, et les algorithmes ont évolué. Le Heidelberg Retina Tomograph, HRT II ou 3 utilise l'analyse de régression de Moorfields (MRA). La version logicielle HRT3 a une nouvelle base de données normative avec un plus grand nombre de patients et une plus grande diversité ethnique. Les détails sur son mode de fonctionnement sont expliqués à la section 1.4. Le HRT, lorsque utilisé dans le contexte de dépistage, aurait selon Harasymowycz et al.<sup>156</sup>, une sensibilité variant entre 25% -100% et une spécificité entre 87% -97%. La performance du MRA avec la nouvelle version logicielle de l'appareil (HRT3) a été



évaluée dans différentes populations. Moreno-Montanes et al.<sup>157</sup>, ont trouvé une sensibilité variant de 39,8% à 68,7% et une spécificité comprise entre 77% et 93,2%. Coops et al.<sup>158</sup> avait dans leur étude une sensibilité entre 56% -78% et une spécificité entre 66% et 87%. Ces valeurs ont été de 71,4% pour la sensibilité et de 91,9% pour la spécificité dans l'étude d'Harizman et al.<sup>159</sup>

#### ***1.2.3.3 Tomographe à cohérence optique (TCO)***

La dernière génération, le TCO Stratus, ne nécessite pas de mydriase.<sup>160, 161</sup> L'étude de Medeiros et al.<sup>162</sup> réalisée dans une clinique spécialisée en glaucome aux États-Unis, comparait le TCO (logiciel version 3.1) avec l'examen clinique oculaire et obtenait une sensibilité de 89 % et une spécificité de 80 %. Une étude populationnelle en cours de soumission note une sensibilité de 67% (95%CI 24%-94%) et une spécificité de 96% (95%CI 92%-98%).<sup>163</sup>

#### ***1.2.3.3.4 Polarimètre à balayage laser (PBL)***

Le polarimètre à balayage laser à compensation cornéenne variable (GDX-VCC) permet une correction de la polarisation cornéenne en tenant compte de la biréfringence cornéenne de chaque patient. Il existe une version toute récente à compensation cornéenne améliorée (GDX-ECC) (enhanced corneal compensation). Le paramètre diagnostique NFI (Nerve Fiber Indicator ou indicateur des fibres nerveuses) a une aire sous la courbe ROC (AUROC) plus élevée que la plupart des autres paramètres régionaux ou globaux de la mesure de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (CFNR).<sup>164, 165</sup> Le GDx-VCC a des valeurs de sensibilité variant entre 61 et 97 % et des valeurs de spécificité variant entre 91,8 et 98,6 %<sup>162, 165, 166</sup>. Cette performance très élevée peut s'expliquer par le type de population inclus dans les études, par les critères stricts d'exclusion des patients plus difficiles à évaluer et par le stade évolutif du GPAO des patients inclus qui n'est pas indiqué. Il est difficile d'interpréter

certaines images obtenues avec le GDX-VCC et il n'y a pas encore consensus sur la définition d'un résultat anormal à l'examen. De plus, son taux de succès est affecté par des maladies telles que les maladies maculaires, la cataracte, les opacités du segment antérieur et les changements de la cornée après chirurgie réfractive.

#### **1.2.4 Besoin du dépistage dans le contexte canadien**

Ce besoin de dépistage peut être régi par deux principaux aspects comprenant à la fois l'ampleur de la problématique du glaucome et les ressources humaines disponibles en santé (notamment en ophtalmologie et en optométrie). En effet, le ratio d'ophtalmologistes par 100 000 habitants diminuera au cours des 2 prochaines décennies selon une projection sur la main-d'œuvre basée sur le modèle de d'évaluation de l'association médicale canadienne des médecins. Ce ratio passera de 2,89 en 2008 à 2,47 en 2021.<sup>167</sup> Le ratio nécessaire pour la bonne santé des soins de la vue telles que déterminées par Anderson et al.<sup>168</sup> était de 1:28 000. Ce qui est cohérent avec celui avancé dans d'autres pays<sup>169</sup>. Le ratio prévu au Canada pour 2021 serait de 1:32 614.

La plupart des services d'ophtalmologie sont destinés à des personnes âgées et le nombre d'ophtalmologistes diplômés ne suit pas malheureusement le même rythme de croissance que cette tranche d'âge de la population.<sup>167</sup> Les prévisions de pénurie d'ophtalmologistes seront exacerbés par les changements démographiques liés au vieillissement de la génération du “baby-boom”. Comme l'accès à un ophtalmologiste est et sera de plus en plus difficile, l'idéal serait de rentabiliser et d'optimiser au maximum le recours au médecin de façon à ne lui adresser que les cas nécessitant une prise en charge d'où la place ou le rôle pertinent du dépistage. Le dépistage pourrait être fait par d'autres intervenants en santé de la vision que le médecin ophtalmologiste notamment l'optométriste. Ce dépistage serait très utile dans la plupart des maladies oculaires notamment le glaucome surtout face à son impact potentiel sur la santé publique dans les années à venir comme mentionné à la section 1.1.4.

### 1.2.5 Recommandations courantes sur le dépistage de glaucome

Aux États-Unis, face à la problématique de dépistage de glaucome, en 2005, The United States Preventive Services Task Force Recommendation Statement (USPSTF) stipule que compte tenu de l'incertitude qui entoure l'ampleur du bénéfice d'un traitement précoce et les effets indésirables connus du dépistage et d'un traitement précoce, l'USPSTF ne peut pas déterminer si les bénéfices dépassent les risques du dépistage du GPAO.<sup>170</sup> Les centres tels que le Center for Medicare and Medicaid Services (CMS) mettent l'accent sur le dépistage chez des personnes plus à risque de glaucome notamment tous les patients souffrant de diabète ou ayant des antécédents familiaux de GPAO ou pour les patients d'origine afro-américaine et hispano-américaine âgés de 50 ans et plus.<sup>171</sup>

Au Royaume-Uni, un rapport publié en 2007<sup>172</sup> sur le dépistage de glaucome à angle ouvert établissait que ce dépistage réalisé dans la population en général ne serait probablement pas rentable mais que si l'on ciblait la population à haut risque, il y aurait possiblement des bénéfices à tirer. Le rapport suggère également que la détection du glaucome pourrait être améliorée en augmentant la fréquence des examens de la vue, et par l'ajout des technologies de base dans le premier bilan. Un consensus sur l'utilité du dépistage dans les groupes à haut risque est donc presque acquis.

Au Québec, il n'existe actuellement aucun programme de dépistage du glaucome parfaitement bien établi. En 1995, un rapport publié par le Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec (CETSQ, appellation ancienne de l'AETMIS) pour le Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS), sur le dépistage du glaucome primaire à angle ouvert<sup>128</sup> n'était pas favorable à une implantation d'un programme de dépistage au Québec en raison du degré élevé d'incertitude dans la littérature de l'époque concernant des avantages du traitement et le coût élevé d'un tel programme. En 2007, le récent rapport de l'AETMIS souligne que l'ampleur, l'efficacité et les coûts des activités de dépistage de glaucome opportunistes restent encore inconnus. Et, une étude effectuée

dans ce sens serait appropriée. La position sur le dépistage de glaucome pourrait évoluer surtout depuis de l'avènement de toutes les nouvelles technologies diagnostiques et des médicaments de la classe des analogues des prostaglandines.

### **1.3 *Périmétrie de la technologie à doublage de fréquence ou Frequency Doubling Technology perimetry ou FDT***

Nous avons choisi de mettre de l'emphasis sur cette technologie car elle constitue un des instruments clefs sur lequel s'est appuyé le diagnostic de glaucome dans notre étude. Basés en partie sur les résultats de nos sujets à ce test, nous avons ainsi élaboré les groupes de références ou gold standard afin de pouvoir effectuer les différentes comparaisons. C'est pour cela qu'au delà de sa performance clinique, il nous a semblé opportun de bien cerner les éléments clefs qui soutendent son fonctionnement. Cette section est tirée et adaptée de la synthèse fournie par la société nationale des ophtalmologistes de France (SNOF).<sup>173</sup>

#### **1.3.1 Définition et mode de fonctionnement**

La périmétrie FDT (technologie de doublage de fréquence) est un instrument de mesure du champ visuel qui utilise un phénomène d'illusion optique créé par la superposition de la projection d'une grille de barres verticales blanches et noires sinusoïdales de basse fréquence spatiale (0,25 cycles par degré) et de haute fréquence temporelle, papillotantes (Flicker) (25Hz). Le phénomène d'illusion qui se produit, est appelé doublage de fréquence car les barres verticales apparaissent deux fois plus nombreuses. Cette illusion est engendrée par un sous-ensemble de cellules ganglionnaires (My) de la voie magnocellulaire (cellules M). Celles-ci possèdent des fibres axonales qui seraient atteintes électivement et précocement lors de la maladie glaucomateuse.



Dans la rétine, comme indiqué dans la section 1.1.3, les P-cells (cellules P) ont des axones de petit diamètre et une conduction lente des influx nerveux. Elles répondent principalement à des stimuli à haute fréquence spatiale (petits objets et détails) et à basse fréquence temporelle (mouvements lents ou basses vitesses de flicker).

Les M-cells (cellules M) quant à elles, ont des axones de grand diamètre et présentent une conduction rapide et répondent bien aux fréquences spatiales basses (grands objets et motifs larges) et aux hautes fréquences temporelles (alternance rapide de motifs (flicker) ou changement rapide du stimulus). Les M-cells sont ainsi la principale réponse aux mouvements et flickers rapides. Le sous groupe, cellules My, sensibles aux altérations glaucomateuses et rétinienne ont une réponse non-linéaire au contraste.

Ce sont ces cellules My qui seront étudiées en FDT, par un stimulus ayant une faible fréquence spatiale de 0,25 cycles par degré, avec une fréquence temporelle élevée de 25Hz de changement de contraste (flicker). Les barres verticales noires deviennent blanches et inversement, toutes les 20 millisecondes. Apparaît alors une illusion d'optique qui nous fait voir le double de barres qu'il n'y a en réalité. Dans l'exemple ci-dessus on a l'impression qu'il y a 6 barres noires et 6 barres blanches, alors qu'il n'y a qu'un changement d'un motif par un autre. C'est ce qu'on appelle le doublage de fréquence (frequency doubling). Ces cellules My étant altérées en cas de maladies rétinienne, il est nécessaire d'augmenter nettement le contraste pour que le malade les voie.<sup>174</sup>

Dans le programme C-20, le stimulus est présenté dans le secteur central de 5 degré, ainsi que dans les 16 zones périphériques de 10 degrés chacune. Le test de seuil (threshold) consiste à déterminer quel est le contraste minimum qui déclenche une réponse du patient, pour chacun des carrés. Si le stimulus est détecté, son contraste sera diminué pour la présentation suivante. S'il n'est pas détecté, le contraste sera augmenté

pour la présentation suivante. Cette tactique en escalier est appelée Modified Binary Search ou MOBS. Le temps d'examen pour un programme C-20 de seuils est de 4 à 5 minutes.

Chaque stimulus est présenté pendant 720 millisecondes au maximum. Pendant les premières 160 millisecondes le contraste augmente progressivement jusqu'au seuil prévu, si le test n'est pas vu, 400 millisecondes sont disponibles pour augmenter le contraste, puis pour revenir à 0 dans les 160 dernières millisecondes. Cela évite les brusques changements de contraste.



Figure 1.8 : La périmétrie de la technologie à doublage de fréquence ou frequency doubling technology perimetry (FDT)

### 1.3.2 Programmes

L'appareil propose deux tests de dépistage C-20 et C-30 supraliminaires et donne des résultats en 4 niveaux de gris et en moins d'une minute :

- Le test de dépistage C-20-1 doit être perçu par 99% de la population, à haute spécificité (il classe rarement une personne normale comme ayant un champ visuel

anormal). Sa sensibilité est modérée car il peut laisser passer de légers déficits glaucomateux.

- Le test de dépistage C-20-5, quant à lui, doit être perçu par 95% de la population, et a, en revanche, une haute sensibilité pour la détection des déficits campimétriques légers, mais sa spécificité n'est pas aussi bonne que le C-20-1.

Deux tests de seuils, plus précis que les tests de dépistage, sont aussi proposés, C-20 et N-30 utilisant une stratégie de seuils en escalier, avec calcul des indices MD (Mean Deviation) et PSD (Pattern Standard Déviation). L'indice MD correspond à la sensibilité moyenne du champ visuel, en comparaison avec une population considérée comme normale. Un chiffre positif indique que l'individu présente une sensibilité supérieure à la moyenne de la population, et un chiffre négatif qu'il est en dessous. L'indice PSD correspond à la somme des irrégularités du champ visuel. La courbe obtenue est en principe une courbe régulière car toute zone irrégulière correspond à des altérations localisées du champ visuel.

Les faux positifs sont testés pour détecter les patients qui appuient sur le bouton même quand ils ne voient rien ("trigger happy patient"). Les faux négatifs correspondent aux stimuli vus pour lesquels le patient n'a pas appuyé sur le bouton. Les erreurs de fixation sont décelées par un test dans le scotome physiologique (tache de Mariotte).

L'effet Troxler est peu important en principe avec le FDT. Ce phénomène correspond à la disparition de la perception des zones périphériques, lorsqu'on fixe intensément devant soi. Pour le faire disparaître, il suffit de cligner une fois, ou de bouger un peu le regard. Ce "Troxler effect" est plus important dans la réalisation des champs visuels traditionnels, manuels ou automatisés.

### 1.3.3 Avantages

Trois principales caractéristiques rendent cet instrument intéressant : Le test est rapide et dure environ une minute pour le dépistage et 5 minutes pour la détermination des seuils. Il n'est pas gêné par la dimension de la pupille. On peut l'utiliser sans correction de -7 dioptries à +7 dioptries.

### 1.3.4 Inconvénients

Bien qu'il soit pratique pour un dépistage des lésions du glaucome, il semble peu apte à diagnostiquer les scotomes précoces des dégénérescences maculaires liées à l'âge ou DMLA, ou certaines anomalies de neuro-ophtalmologie car le méridien vertical est mal exploré.<sup>175</sup>

De plus, le champ est divisé en 17 ou 19 secteurs comparativement aux 50 ou 75 zones explorées en périmétrie standard blanc sur blanc. Enfin, la résolution spatiale n'est pas assez bonne pour suivre les patients qui n'ont que des déficits très modérés. On évoque une version plus complète de l'appareil avec un nombre supérieur de zones explorées.

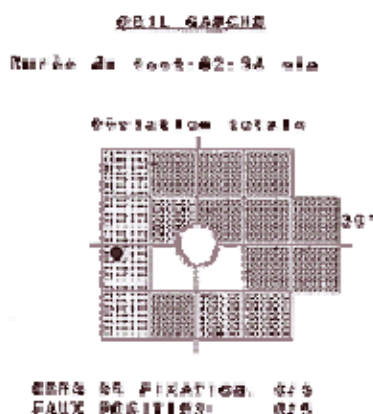


Figure 1.9 : Une vue du tracé de la périmétrie à doublage de fréquence (FDT).



## **1.4 Microscopie confocale à balayage laser ou MCBL**

Tout comme le FDT, dans cette section, nous nous penchons spécialement sur le microscope confocal à balayage laser ou MCBL (nom commercial Heidelberg Retina Tomograph ou HRT) car il constitue l'appareil pivot utilisé dans notre projet de recherche. Après avoir parcouru les aspects liés à sa performance clinique, nous optons cette fois d'explorer entre autres ses caractéristiques et son mode de fonctionnement.

### **1.4.1 Définition**

Le HRT est donc un microscope confocal à balayage laser qui permet l'acquisition et l'analyse des images en trois dimensions (3D) du segment postérieur de l'œil. Instrument très précis et reproductible, il donne une description quantitative de la topographie du fond d'œil et détecte tout changement dans cette structure avec le temps.<sup>176</sup> Depuis son apparition, l'instrument ne cesse de s'améliorer et en 2005 la version de son logiciel la plus récente le HRT3 a vu le jour.

### **1.4.2 Caractéristiques du HRT3**

Le HRT3 produit une analyse avancée du glaucome construite sur la plateforme de l'ancien HRT et utilise une variété de paramètres incluant l'analyse de régression Moorfields. Il se distingue spécifiquement des autres versions (HRT I et HRT II) par :

- Une base de données ethnique spécifique qui augmente la précision des diagnostics. En effet, le HRT3 se veut le seul instrument d'imagerie avec des données distinctes pour les différents groupes ethniques. Présentement disponible, les bases de données comprennent les caucasiens, les groupes ethniques africains et indiens (Asiatiques du sud), avec des bases de données pour les hispaniques et les asiatiques qui arrivent bientôt.

- Une analyse complète de la structure du rebord de l'excavation, et des couches des fibres nerveuses rétinienne (ou retinal nerve fiber layer ou RNFL). En effet, la meilleure performance des paramètres est soulignée et ajustée pour la grandeur du disque optique. Des études ont montré que la plupart des différences ethniques sont dues aux variations des grandeurs du disque optique.
- Des mesures des grandeurs du disque optique et la classification des alertes au clinicien d'une présence des grandeurs de disque inhabituelles. Ce sont elles qui sont les plus difficiles à diagnostiquer. La grandeur du disque optique est montrée par la mesure ainsi que la classification dans les catégories petites, moyennes ou grandes.
- Une utilisation de l'analyse de l'asymétrie ou les bases de données pour regarder les différences œil droit OD / œil gauche OS. Introduite depuis peu, avec cette nouvelle version, elle peut détecter des cas suspects lorsque les yeux du patient sont comparés l'un à l'autre plutôt que de se fier sur les données normales. Souvent l'asymétrie est un des premiers signes de pathologie.
- Une carte des couches des fibres nerveuses de la rétine ou Retinal nerve fiber layer (RNFL) avec les valeurs RNFL du patient qui sont déterminées en bougeant autour du disque optique, commençant par la portion temporale, supérieure, nasale et retour au temporale (TSNIT). Ces valeurs RNFL sont superposées sur les données normales du RNFL pour détecter les aires qui tombent sous l'échelle normale.
- Une marque de probabilité du glaucome (MPG) ou Glaucoma probability score (GPS). La MPG, est une nouvelle approche pour analyser les données du HRT utilisant les dernières méthodes de l'intelligence artificielle, produisant une voie facile pour identifier la probabilité de maladie. Le nouveau logiciel analyse la forme de la structure anatomique du patient utilisant un modèle 3D du disque optique et du RNFL péripapillaire. Le programme calcule ensuite la probabilité d'une anomalie structurelle (résultat de probabilité du glaucome) basé sur comment le modèle du patient se compare aux formes des sujets en santé et glaucomateux.

- Une analyse de progression des changements topographiques ou topographic change analysis (TCA). L'analyse des changements topographiques (ACT) est une progression d'algorithme basée sur des statistiques qui détecte précisément les changements structuraux à travers le temps. Seul le HRT compare la variabilité entre les examens et fournit un indicateur statistique de changements. L'ACT aligne automatiquement les images subséquentes avec l'examen de base, fournissant ainsi une analyse point par point du disque optique et du RNFL péripapillaire.

- Une compatibilité avec les versions précédentes de logiciels. Heidelberg a le permis de valider la performance des algorithmes contre une grande base de données de cas de glaucome avec un suivi de 10 ans. Le HRT est la seule technologie d'imagerie qui est complètement compatible. Les adeptes de l'instrument HRT n'ont pas expérimentés l'atrophie technologique associée aux autres technologies.

- Un contrôle de qualité de l'image. Le nouveau contrôle de mesures de qualité de l'image fournit une rétroaction en temps réel pour aider l'opérateur à obtenir des images de haute qualité. Les tests séparés de mise au point, d'éclairage et de centralisation du disque optique fournit à l'opérateur le guide pour obtenir les meilleures images possibles avec chaque scan. La qualité de l'image est indiquée sur chaque imprimé allant de très bon à très médiocre.

- Et enfin un nouveau concept portable. Le nouveau HRT3 est construit sur une technologie d'ordinateur portable fournissant un ensemble léger pour transporter d'une cabine d'examen à une autre. Une imprimante sans fils fournit une flexibilité d'économiseur d'espace et d'efficacité. Un boîtier est aussi disponible.



Figure 1.10 : Le microscope confocal à balayage laser (MCBL) - Le Heidelberg Retina Tomograph 3 - HRT3

### **1.4.3 Mode ou principe de fonctionnement**

#### **1.4.3.1 Principe de la microscopie confocale**

Le HRT utilise un laser diode de 670-nm à balayage rapide pour obtenir des images du segment postérieur. Le faisceau émis est redirigé dans l'axe des x et des y le long du plan de focalisation perpendiculaire à l'axe optique (axe z) à l'aide de deux miroirs oscillants pour obtenir une image réfléchie en deux dimensions de  $15^\circ \times 15^\circ$  de la surface de la rétine et du disque optique.

Un détecteur de la luminance mesure la lumière réfléchie par chaque point de l'image après passage à travers une ouverture de l'imagerie confocale. L'ouverture confocale limite la profondeur à partir de laquelle la lumière réfléchie atteint le détecteur à une gamme étroite centrée autour de l'emplacement d'un plan focal sur la rétine ou la surface du disque ou papille optique. La lumière qui est plus profonde que ce plan focal (c'est-à-dire, pas dans ce plan focal spécifique) est supprimé pour fournir une section optique du segment postérieur correspondant à ce plan focal (Voir Figure 1.11 ). La

profondeur du plan focal est automatiquement ajustée en déplaçant l'ouverture confocale pour acquérir plusieurs sections d'optique en vue de créer une couche d'image en trois dimensions. Ainsi, les images en trois dimensions contiennent des informations à partir de plusieurs plans confocaux au fur et à mesure que le plan focal est déplacé à travers le tissu qui est dans ce cas le disque ou papille optique.<sup>177</sup>

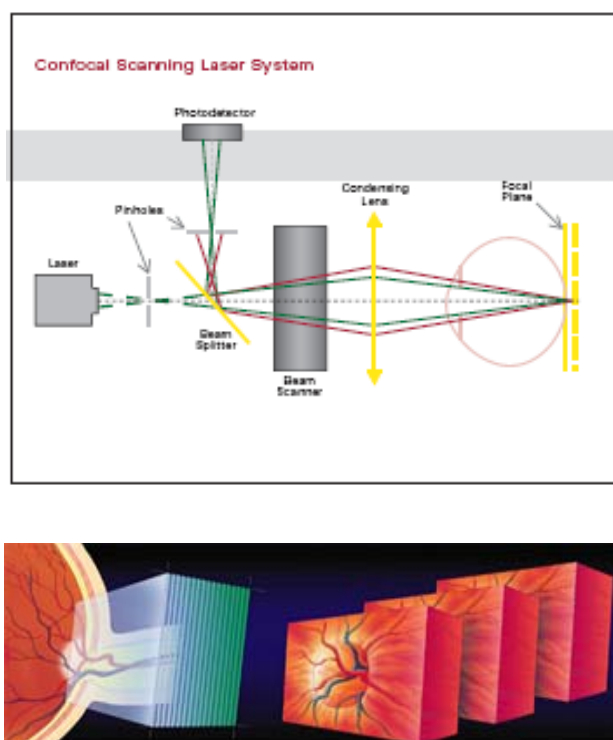


Figure 1.11 : Le principe de fonctionnement du HRT3.

### 1.4.3.2 Plan de référence

Pour pouvoir quantifier les structures, un plan de référence est requis. Après avoir dessiné la ligne de contour autour du disque optique, le logiciel du HRT3 place automatiquement un plan de référence parallèle à la surface peripapillaire de la rétine situé 50  $\mu\text{m}$  en dessous de la surface de la rétine, mesurée le long de la ligne de contour dans le faisceau papillomaculaire ( $350^\circ$  à  $356^\circ$ ). Le plan de référence correspond

approximativement à l'emplacement de la partie inférieure de la couche de fibre nerveuse puisque le faisceau papillomaculaire est supposé faire preuve de moins de changement lors du développement et de la progression du glaucome. Le plan de référence est utilisé pour calculer l'épaisseur et la surface transversale de la couche des fibres nerveuses de la rétine le long de la ligne de contour en soustrayant la hauteur de la rétine mesurée dans l'image topographique de la hauteur du plan de référence (voir Figure 1.12 ).

En outre, les paramètres de la surface et du volume de l'anneau neurorétinien et de l'excavation optique sont également calculés en fonction de l'emplacement du plan de référence. Pour à la fois les calculs volumétriques et planimétriques, l'excavation est considérée comme la zone de l'image comprise dans la ligne de contour qui tombe en dessous du plan de référence, tandis que les zones à l'intérieur de la ligne de contour qui sont plus hautes que le plan de référence, sont considérés comme l'anneau neurorétinien (voir Figure 1.13 ). Les paramètres du disque optique peuvent être alors calculés ou générés.<sup>177</sup>

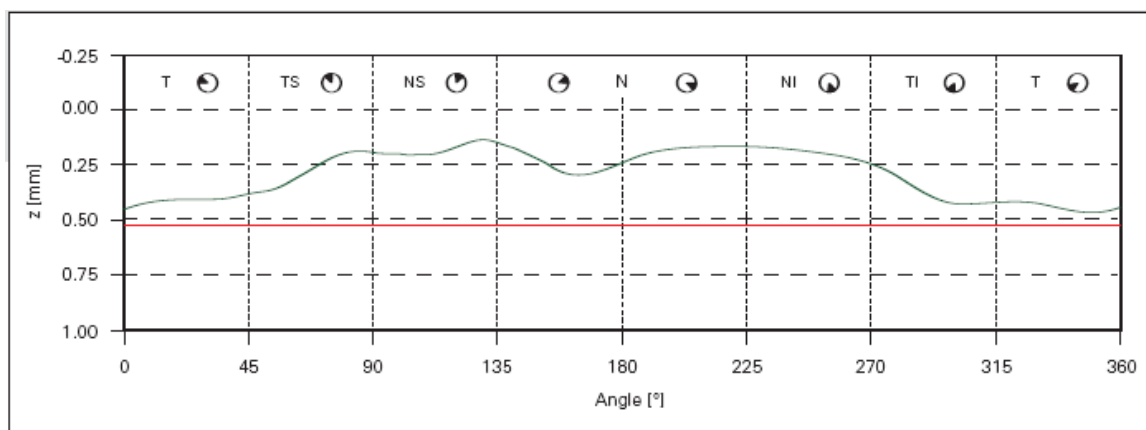


Figure 1.12 : Les points de la hauteur de la surface autour de la ligne de contour du disque optique à partir de la zone temporo-médiane et suivant le sens des aiguilles d'une montre dans le même œil. (D'après<sup>177</sup> )

La ligne verte illustre la hauteur de la rétine et la ligne rouge représente l'emplacement du plan de référence, placé à 50  $\mu\text{m}$  de profondeur en dessous de la

surface de la rétine dans la région péripapillaire temporale. L'épaisseur de la couche des fibres nerveuses est supposée être la différence entre ces deux lignes.

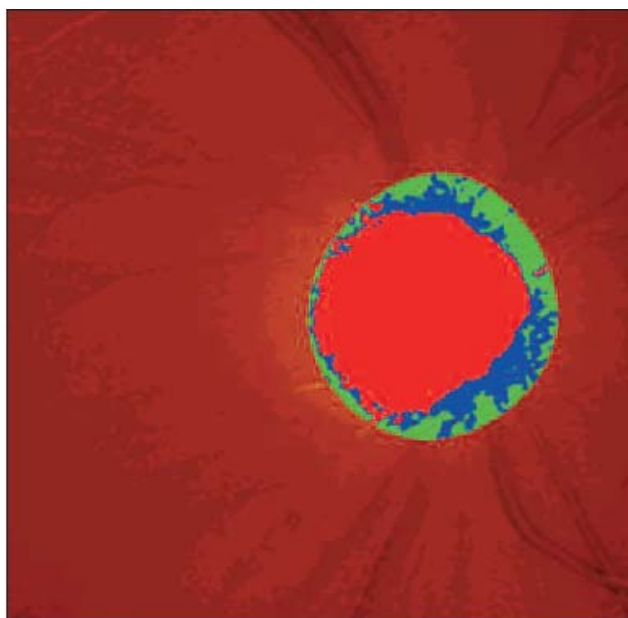


Figure 1.13 : La fausse coloration de la surface de l'anneau neuro-rétinienne (bleue et verte) et de l'excavation de la papille optique (rouge) de l'image topographique de l'œil droit du même sujet. (D'après <sup>177</sup>)

#### 1.4.3.3 Analyse de régression de Moorfields

L'analyse de régression Moorfields (MRA) provient d'une connaissance préalable des relations physiologiques, c'est-à-dire, la corrélation entre la surface de l'anneau neurorétinien et la taille du disque optique,<sup>178, 179</sup> de la possibilité que la surface de l'anneau neurorétinien puisse diminuer avec l'âge,<sup>120, 180</sup> et de la connaissance du processus glaucomateux (soit la réduction de l'anneau neurorétinien).<sup>10, 181</sup> Lors de l'atteinte glaucomateuse, un rétrécissement de l'anneau neurorétinien se produit préférentiellement dans certaines régions de la tête du nerf optique (dans la portion inférieure par exemple). Ce rétrécissement pourrait aussi se produire dans n'importe quelle région de la tête du nerf optique.

Pour cette raison, l'algorithme du MRA est basé sur une analyse de tous les segments de la tête du nerf optique. Cette approche a été appliquée à la planimétrie (des mesures à partir de photographies la tête du nerf optique)<sup>182</sup>, puis aux images du HRT.<sup>183</sup> L'algorithme utilisé dans le MRA compare les paramètres mesurés du nerf optique d'un individu à une base de données normative élargie aux différentes ethnies comprenant les Caucasiens (733 yeux sains, 146 yeux atteints de glaucome), les Africains caribéens (215 yeux sains, 52 yeux atteints de glaucome) et les Indiens (104 yeux sains). MRA classe alors chaque œil de chaque sujet comme étant dans les limites de la normale (WNL), borderline (BL) et en dehors des limites de la normale (ONL).

Toute tête du nerf optique qui est déterminée être " en dehors des limites de la normale " n'est pas nécessairement glaucomateux mais il est statistiquement en dehors de la gamme normale pour le groupe des yeux dans la base de données normative. La décision de savoir si en dehors des limites de la normale " représente " glaucome " est un jugement clinique effectuée en considérant l'ensemble des informations cliniques.<sup>184</sup>

#### **1.4.3.4 Rapport généré par le HRT3 ou Print out**

Le rapport ou le résultat de l'examen généré par le HRT3 peut être présenté de plusieurs façons mais le plus fréquemment utilisé est celui faisant référence aux deux yeux. Outre les renseignements généraux identifiant le patient tels que le nom, la date de naissance, le genre et l'ethnie, ce rapport donne des éléments sur la qualité de l'image, les mesures quantitatives des paramètres de la tête du nerf optique examiné, son score de probabilité de la présence du glaucome (GPS) et sa classification comparativement à la base de données incluse dans le logiciel.

La qualité de l'image est illustrée par la déviation standard (SD). Une bonne qualité d'image a une déviation standard inférieure à 30  $\mu\text{m}$ . Une SD comprise entre 30  $\mu\text{m}$  et 50  $\mu\text{m}$  est acceptable même si l'idéal serait de répéter l'examen. Une image avec une SD supérieure à 50  $\mu\text{m}$  doit être considérée avec prudence. Les éléments détaillés de



la qualité d'image sont entre autres l'illumination, la brillance de l'image, la distance de la camera, l'accommodation, la fixation, le mouvement, le clignement et la déviation de l'œil, qui doivent tous être de bonne qualité.

Les paramètres stéréométriques de la tête du nerf optique incluent entre autres la surface du disque optique (ou disc area - DA), les surfaces (area) et les volumes (volume) de l'excavation (cup area - CA et cup volume) et de l'anneau neurorétinien (rim area - RA et rim volume); la mesure de la forme de l'excavation (CSM), la taille de la variation du contour (HVC) et de la moyenne de la couche des fibres nerveuses (MRNFL).

La classification de régression de Moorfields et du score de probabilité de glaucome regroupe l'œil examiné soit dans les limites de la normale (within normal limit - WNL), soit suspect (borderline - BL) et en dehors des limites de la normale (out of normal limits - ONL). De plus le GPS donne un score qui nous renseigne sur la probabilité de glaucome.

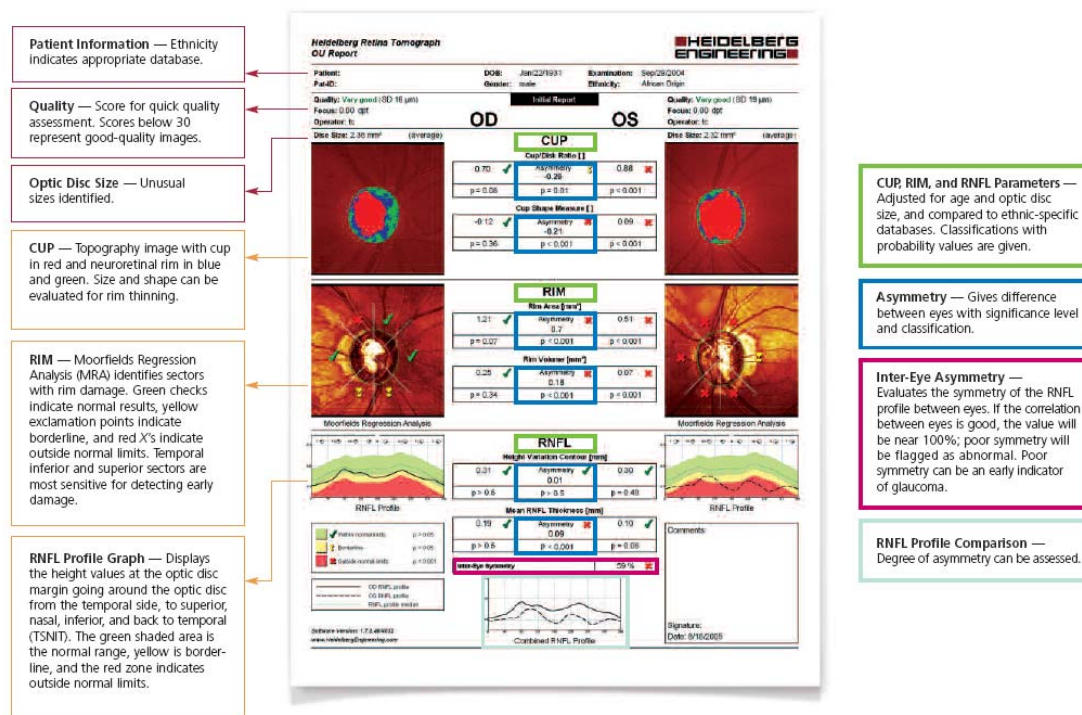


Figure 1.14 : L'exemple expliqué de rapport ou résultat de l'examen généré par le HRT3

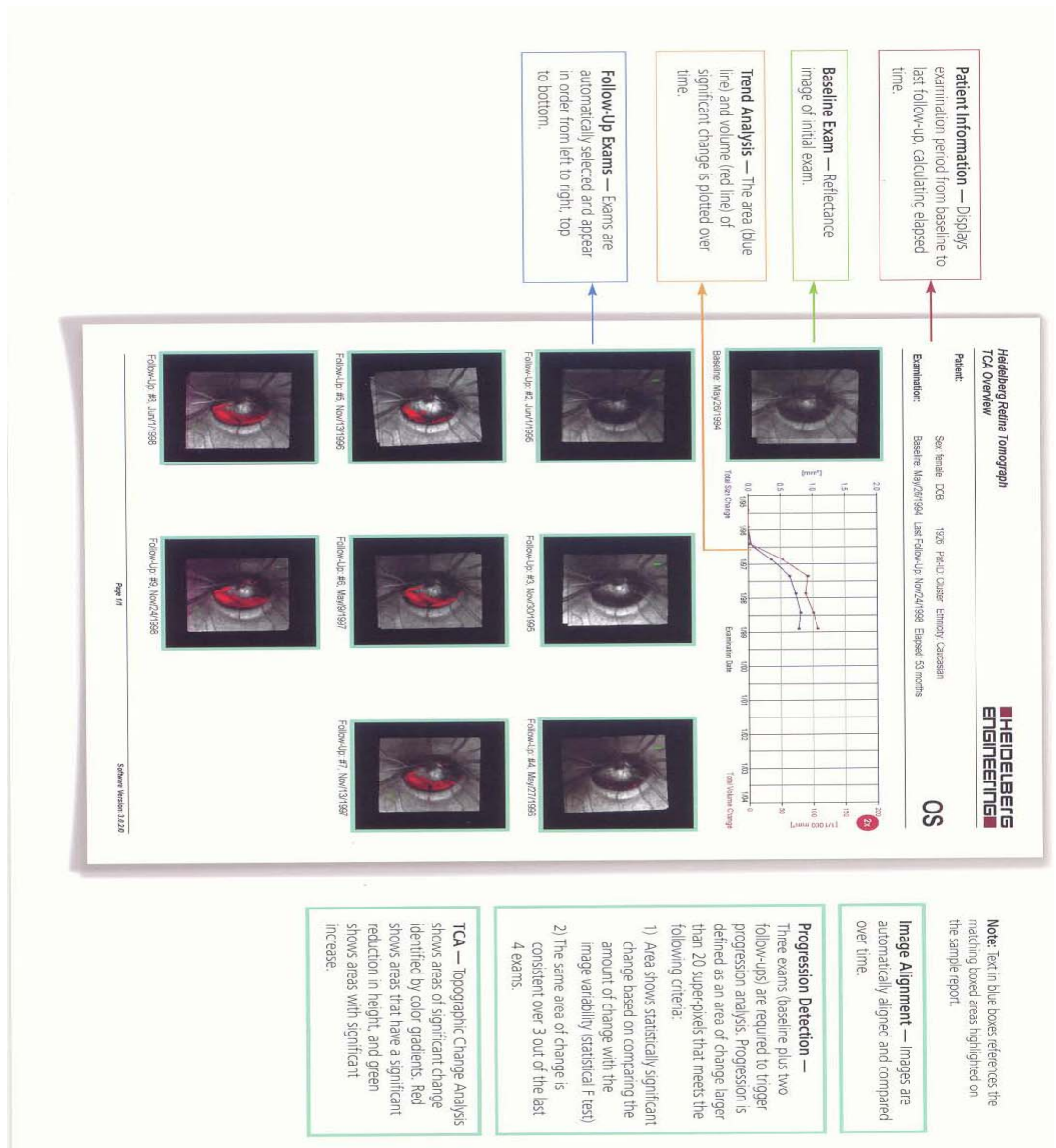


Figure 1.15 : L'exemple expliqué de rapport ou résultat d'examen de suivi généré par le HRT3

## CHAPITRE 2

### Problématique

*« Un problème sans solution est un  
problème mal posé »*  
**Albert Einstein (1879-1955)**

La problématique porte essentiellement sur l'asymétrie des papilles optiques dans le glaucome. Dans ce chapitre nous exposons brièvement la notion d'asymétrie en général. Plus précisément, nous détaillons son importance dans le diagnostic du glaucome et conséquemment la problématique et les objectifs de cette thèse.

#### **2.1 Notion d'asymétrie en général**

Il est bien connu que même si en apparence nous semblons totalement symétriques et avons notamment deux yeux, deux bras et deux jambes, le corps humain est loin d'être symétrique. Les différences les plus marquées sont souvent retrouvées dans nos organes internes particulièrement dans notre abdomen et notre thorax. Ainsi, au niveau du thorax, nous retrouvons le cœur qui est orienté à gauche, le poumon droit qui contient trois lobes au lieu de deux comme c'est le cas pour le gauche. Le cerveau est aussi un organe

montrant une forte asymétrie droite-gauche. Bien plus, il a été démontré qu'une asymétrie cranio faciale est généralement observée dans l'ensemble de la population et que les visages apparemment harmonieux et symétriques montrent une asymétrie dans leur squelette atténuée par la présence des tissus mous.<sup>185-188</sup>

En fait, il semblerait que tous les organismes pluricellulaires y compris l'homme sont asymétriques selon trois axes: l'axe antéropostérieur (la tête et les pieds), l'axe dorso-ventral (dos et ventre) et l'axe droite-gauche. Cette dernière (l'asymétrie droite-gauche) serait même essentielle à l'organisation et au bon fonctionnement des organes internes.

L'asymétrie droite-gauche apparaît très tôt au cours du développement, lors d'une étape clé dite de "brisure de symétrie", à la suite de laquelle l'embryon jusque là symétrique se différencie en une partie droite et une partie gauche, et ce pour le reste du développement et de la vie. Un gène dont la mutation entraîne un situs inversus a été identifié dans une recherche effectuée chez la drosophile (la mouche du vinaigre). Ce gène coderait pour une protéine de la famille des myosines dont il existe un homologue très conservé chez l'homme. Cette seule protéine suffirait à expliquer l'orientation de l'axe droite-gauche et donc permettrait d'expliquer pourquoi le cœur est à gauche.<sup>189, 190</sup>

Il existe de nombreuses pathologies associées à des défauts d'asymétrie Droite-Gauche. Dans les situs inversus, les organes sont totalement inversés sans qu'il y ait de graves conséquences si ce n'est que l'appendicite sera à gauche ! Plus grave, les organes peuvent aussi être mélangés, par exemple dans l'hétérotaxie liée à l'X, une maladie congénitale grave associée à des malformations cardiaques. Il est ainsi estimé qu'entre 1/5 000 et 1/10 000 personnes souffrent d'une pathologie Droite-Gauche.<sup>191</sup>

Bien que l'asymétrie puisse être physiologique, nécessaire au bon fonctionnement de certains organes et de bon aloi, il n'en reste pas moins vrai qu'elle peut constituer un

signe précurseur d'anomalies poussant à de nombreuses investigations. En effet bien qu'apparaissant de façon bilatérale, la plupart des pathologies oculaires se présentent aussi souvent asymétriquement. C'est le cas entre autres dans les maladies telles que la cataracte, la rétinopathie diabétique, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et dans le cas qui nous concerne: le glaucome.

## **2.2 Asymétrie dans le glaucome**

Les changements détectables dans la papille ou disque optique précèdent généralement la perte du champ visuel au stade précoce du glaucome.<sup>9-12</sup> Ainsi, l'un des plus importants tests pour déterminer si un patient a le glaucome est l'évaluation de la tête du nerf optique. Des études ont montré que l'évaluation minutieuse de la tête du nerf optique aurait une grande spécificité et une meilleure précision pour le diagnostic de glaucome.<sup>192, 193</sup> Habituellement, cet examen se concentre entre autre, sur l'excavation de la papille ou du disque optique et sur l'asymétrie du rapport de l'excavation sur la papille ou le disque optique entre les deux yeux d'un même sujet. En effet, même si le glaucome à angle ouvert est une maladie avec une atteinte bilatérale, un examen minutieux de la tête du nerf optique révèle souvent une asymétrie en particulier à un stade précoce de la maladie.

Par ailleurs, une étude réalisée par Jonas et al montre que les papilles optiques d'un individu normal ne sont pas totalement symétrique et qu'il existe une différence intra individuelle plus ou moins marquée aussi bien dans la taille de la surface du disque optique que dans sa surface neurorétinienne. Ainsi, sur les 138 paires des têtes du nerf optique des individus normaux étudiés, en ce qui concerne la surface de la papille, 28% des cas avaient une différence de  $0.10 \text{ mm}^2$  ou moins, 46% avaient une différence de  $0.20 \text{ mm}^2$  ou moins et 80% avaient une différence de  $0.50 \text{ mm}^2$  ou moins. Pour ce qui a trait à la surface de l'anneau neurorétinien, une différence de  $0.10 \text{ mm}^2$  et moins était présente dans 31% des cas, de  $0.20 \text{ mm}^2$  et moins dans 52% des cas et de  $0.50 \text{ mm}^2$  et moins dans

84% des cas.<sup>179</sup> L'asymétrie des papilles optiques dans le glaucome revêt donc un intérêt à être investiguée.

### **2.2.1 Asymétrie du rapport de l'excavation sur le disque optique ou du cup to disc asymmetry ratio (CDAR).**

L'existence d'asymétrie entre les deux yeux dans le nombre et la répartition des fibres nerveuses de la RNFL donne une indication de début de perturbation anatomique due au glaucome si une configuration symétrique des fibres nerveuses était normalement présente. Toute asymétrie dans les rapports d'excavation sur la papille ou disque optique entre les deux yeux d'un sujet serait due à une différence dans le nombre d'axones. Dans des études précédentes, il a été démontré que l'asymétrie des rapports de l'excavation sur la papille ou disque optique entre les deux yeux chez les sujets normaux était rare.<sup>179, 194</sup> Ainsi la différence des rapports excavation sur le disque optique de 0.2 ou moins serait présente dans 96% des yeux normaux et une différence de plus de 0.2 chez un sujet avec une taille de disque symétrique sans anisométrie, accroîtrait la suspicion de glaucome<sup>179</sup>. De la même façon, Armaly et al. montrent que l'asymétrie des rapports de l'excavation sur la papille ou disque optique supérieure à 0.2 est un potentiel signe précoce de glaucome<sup>13</sup>. Et cela aurait une spécificité de 94% et une sensibilité de 24% pour détecter un glaucome dans une étude du Blue Mountains Eyes Study.<sup>195</sup>

Plusieurs autres études ont mis l'emphasis sur la présence d'une asymétrie dans le stade précoce du glaucome. Ainsi, une étude sur l'asymétrie de l'excavation effectuée chez le nouveau-né en 1968 montrait une incidence marquée de l'asymétrie de l'excavation de 89% chez les enfants avec un glaucome monoculaire comparativement à 0,6% chez les nouveaux nés normaux et.<sup>196</sup> Les excavations chez les nouveau-nés sont généralement symétriques. Mais la tendance à l'asymétrie dans le développement du glaucome congénital est soulevée par certains auteurs montrant un développement unilatéral dans près de 25% des cas.<sup>197</sup>

Une étude faite sur des souris montre que la progression de la maladie est souvent asymétrique entre les yeux d'une même souris.<sup>198</sup> Sur les 135 souris contenues dans une cohorte, 81 (60%) présentaient une dégénérescence asymétrique du nerf optique, sans aucune préférence entre l'œil droit ou l'œil gauche. Un total de 11 souris (8,1% de l'ensemble de la cohorte) présentait une asymétrie complète avec un nerf dégénéré et un nerf normal. Dans une étude effectuée au Togo (un pays de l'Afrique de l'Ouest) près de 50% de l'ensemble des 514 patients atteints de glaucome primaire à angle ouvert avaient la forme asymétrique (l'asymétrie était définie chez un patient comme une différence d'au moins 0,2 entre les ratios de cup disc vertical des deux yeux).<sup>199</sup>

Plusieurs autres études indépendantes dans lesquelles l'atteinte du champ visuel et les changements au niveau du disque optique ont été analysées, ont signalé une asymétrie marquée dans la progression de la maladie chez les patients atteints de glaucome.<sup>200-202</sup> L'asymétrie du champ visuel a été associée à l'inégalité de la pression intra oculaire (PIO)<sup>203, 204</sup> et du flux sanguin oculaire<sup>205, 206</sup> entre les deux yeux. La constatation de la diminution du flux sanguin oculaire pulsatile ( ou pulsative ocular blood flow ou POBF) dans le glaucome normotensif avec perte du champ visuel d'un œil plus importante que dans l'œil controlatéral avec champ visuel normal suggère que les différences hémodynamiques entre les yeux contribuent à déterminer le côté de l'apparition de la maladie.<sup>206</sup>

L'importance de la recherche de l'asymétrie entre les deux yeux au début de glaucome est donc de plus en plus reconnue. Le groupe européen d'étude sur la prévention du glaucome, the European Glaucoma Prevention Study (EGPS) a confirmé que l'asymétrie du rapport vertical de l'excavation sur le disque est l'un des bons prédicteurs de l'apparition du glaucome à angle ouvert (GAO ou OAG).<sup>207</sup> L'asymétrie du rapport de l'excavation sur la papille ou disque optique est largement utilisée comme un des critères de définition du glaucome<sup>208</sup> par de nombreux groupes d'étude telle que recensés dans le tableau ci-après.

**Baltimore Eye Survey<sup>45</sup>**

Definite, probable, and uncertain classification. Sometimes not quantified, different disc criteria (CDR  $\geq 0.8$ , or difference between OU  $\geq 0.3$  or 0.4). VF defect not explainable by other causes. No IOP criterion.

**Barbados Eye Study<sup>39</sup>**

VF, optic disc, and ophthalmic examination criteria. Seven combinations possible. Definite: At least on succession 2 abnormal VF together with 2 of 3 of following criteria: CDR  $\geq 0.7$ , asymmetry  $\geq 0.2$ , rim width  $\leq 0.1$ , notching, disc hemorrhage. If not: suspect. IOP no criterion.

**Beaver Dam Eye Study<sup>30</sup>**

At least two of the following criteria: VF defect not explainable by other causes, CDR  $\geq 0.8$  or an asymmetry in CDR  $\geq 0.2$ , IOP  $\geq 22$  mm Hg, or IOP-lowering treatment.

**Blue Mountains Eye Study<sup>31</sup>**

Glaucomatous VF defect not explainable by other causes, combined with VCDR  $\geq 0.7$ , or asymmetry in VCDR between both eyes  $\geq 0.3$ .

**Egna-Neumarkt Study<sup>209</sup>**

At least 2 of the following criteria with open angle: Glaucomatous VF defect, IOP  $\geq 22$  mm Hg and 1 of the following disc criteria: CDR  $\geq 0.7$ , or asymmetry  $> 0.2$ , or difference in VCDR and HCDR  $> 0.2$ , or notching, or disc hemorrhage, or excavation reaching disc margin.

**Framingham Study<sup>38</sup>**

VF defect not explainable by other cases (only in selected part of the population), combined with VCDR  $\geq 0.6$ , or asymmetry in VCDR between both eyes  $\geq 0.2$ .

**Melbourne Visual Impairment Project<sup>210</sup>**

No strict criteria due to uncertainty of diagnostic criteria. Panel discussion with 6 ophthalmologists grading in none, possible, probable, or definite POAG. Criteria: past POAG history, IOP  $> 21$  mm Hg, VF defect including enlarged blind spot, CDR  $\geq 0.7$ , or asymmetry  $\geq 0.3$ .

**Ponza Glaucoma Study<sup>34</sup>**

Glaucomatous VF defects and 1 of the following criteria: IOP  $> 20$  mm Hg, CDR  $\geq 0.5$ , or asymmetry  $\geq 0.2$ . Suspect if questionable VF loss.

**Rotterdam Study (2000 criteria)**

If present in at least 1 eye with open angle and no history or sign of secondary glaucoma. No IOP criteria.

Definite OAG: GVFD combined with at least possible GON: VCDR  $\geq 0.7$ , or asymmetry between both eyes  $\geq 0.2$ , or a minimal rim width  $< 0.1$ .

Probable OAG: (1) GVFD without possible GON or (2) absence of GVFD or of any VF test with probable GON: VCDR  $\geq 0.9$ , or asymmetry  $\geq 0.3$ , or minimal rim width  $< 0.05$ .

Possible OAG: possible GON and no GVFD.

Tableau 2.1 : Différents critères pour le glaucome à angle ouvert (GAO).



Légendes du tableau 2.1 : CDR, cup–disc ratio; GON, glaucomatous optic neuropathy; GVFD, glaucomatous visual field defect; HCDR, horizontal cup–disc ratio; IOP, intraocular pressure; OD, right eye; OS, left eye; OU, oculus uterque; POAG, primary open angle glaucoma; VCDR, vertical cup–disc ratio; VF, visual field.

### **2.2.2 Asymétrie du rapport de la surface de l'anneau neurorétinien sur la papille ou disque optique ou rim to disc area asymmetry ratio (RADAAR).**

Tel que mentionné à la section 1.1.5.3, il est de plus en plus établi que la mesure de l'étendue de l'excavation et la perte des fibres de l'anneau neurorétinien effectuée à l'aide du rapport du diamètre vertical de l'excavation sur celui de la papille ou disque optique (cup to disc) ne décrit pas de manière adéquate la surface de la papille car cette mesure dépend des variations de la taille de la papille ou du disque optique. En effet, il a été constaté qu'aussi bien la taille de la surface de l'anneau neurorétinien que celle de l'excavation suivent la taille de la papille ou du disque optique. La taille de la surface de l'anneau neurorétinien change toutefois à une moindre échelle que la taille de l'excavation.<sup>14</sup> Aussi, comme mentionné plus haut, un grand rapport excavation sur la papille ou disque optique peut être le fait de la présence d'une grande papille ou disque optique ou le fait d'une perte significative de tissu de l'anneau neurorétinien dans un petit disque optique. De cette constatation découle le disc damage likelihood scale ou DDLS<sup>122</sup> qui, non seulement tient compte de la taille du disque mais aussi de la perte du tissu neurorétinien décrivant ainsi fidèlement les changements réels qui surviennent dans le glaucome. La mesure de la surface de l'anneau neurorétinien serait ainsi supérieure au rapport de l'excavation sur la papille ou disque optique dans le diagnostic et le traitement du glaucome.<sup>15, 16</sup>

Fort de tout ceci, pour objectiver l'asymétrie entre les deux yeux, est née depuis ces dernières années la notion de l'asymétrie du rapport de la surface de l'anneau neurorétinien sur la surface de la papille ou du disque optique ou rim to disc area

asymmetry ratio (RADAAR). Le RADAAR est calculé à partir des paramètres stéréométriques générés par le microscope confocal à balayage laser, le HRT3. Il se veut une mesure beaucoup plus précise que l'asymétrie du rapport de l'excavation sur la papille ou disque optique, permettant de tenir compte de la disparité intra-et interindividuelle qui existe dans la taille de la papille ou du disque optique. Plus encore, en comparant les deux yeux de chaque patient, cette mesure d'asymétrie aurait donc le potentiel de fournir une mesure réduisant la variabilité des paramètres du HRT du fait des facteurs tels que l'âge<sup>211</sup>, le sexe,<sup>212</sup> la surface du disque<sup>183, 211, 212</sup> et de la réfraction<sup>213</sup>. Selon Hawker et al.<sup>18</sup>, le RADAAR constituerait le paramètre le plus susceptible d'être utile dans la description de la normalité avec consistance et aurait une sensibilité de 55% et une spécificité de 95.1%.<sup>214</sup> Dans une étude réalisée par Harasymowycz et al.<sup>17</sup>, le RADAAR corrèlerait de façon significative avec la pression intraoculaire et le degré de la gravité du dommage glaucomateux dans le nerf optique chez des patients atteints de glaucome. Bien que dans toutes ces études, les approches mathématiques utilisées dans le calcul de la mesure du RADAAR soient différentes, le concept du RADAAR semble avoir une valeur diagnostique qu'il convient d'explorer. Et ce, d'autant plus que la mesure du RADAAR pourrait être utile au stade précoce de la maladie précisément en permettant un dépistage et une prise en charge rapide chez des patients asymptomatiques.

### **2.3 Objectifs de l'étude**

En somme, devant le constat de tout le potentiel que pourrait avoir la mesure du RADAAR, il nous a paru opportun de l'investiguer davantage. Les travaux de cette thèse cherchent donc à mieux analyser la mesure du RADAAR en considérant les différentes catégories de sujets c'est à dire les sujets normaux, les sujets avec possiblement le glaucome, les sujets avec probablement le glaucome et les sujets avec définitivement le glaucome, tels que classifiés à l'aide du champ visuel FDT et l'observation subjective de la papille par un ophtalmologiste. Désireux de combler le manque de connaissances sur ce plan, nous proposons d'évaluer si le RADAAR permettrait de distinguer ces 4 groupes

de diagnostics. Compte tenu du fait que les études précédentes ont utilisé des approches mathématiques différentes pour calculer le RADAAR, nous souhaitons identifier la formule la meilleure pour calculer le RADAAR.

### **2.3.1 Objectifs spécifiques**

Nous décrivons donc dans un premier temps la distribution de l'asymétrie du rapport de la surface neurorétinienne sur la surface de la papille ou disque optique (RADAAR) dans les quatre (4) différents groupes diagnostiques en utilisant les trois (3) formules mathématiques. Ce faisant, nous comparons les trois formules mathématiques du RADAAR aussi bien sur le plan de leur capacité à distinguer les sujets normaux des sujets atteints de glaucome que sur le plan de leurs corrélations avec les paramètres sociodémographiques (âge, race, sexe), cliniques (par exemple la PIO, le DDLS) et structuraux de la papille optique (par exemple l'asymétrie de la surface de la papille optique (DA asym.) et de la surface de l'anneau neurorétinien (RA asym.)).

Les caractéristiques des formules du RADAAR ainsi déterminées, nous nous proposons ensuite d'évaluer la validité du RADAAR en termes de sensibilité et de spécificité à détecter ou non le glaucome en utilisant ces différentes formules. Nous effectuons une comparaison encore une fois des différentes formules. Nous allons alors de cette façon spécifier la formule la plus valide.

Enfin, nous nous proposons de déterminer l'utilité de la mesure du RADAAR. Nous comparons et associons donc le RADAAR à l'analyse de régression de Moorfields ou MRA, un algorithme de diagnostic de glaucome contenus dans le HRT3. Nous mesurons alors l'impact de sa combinaison avec le MRA dans la détection du glaucome primaire à angle ouvert (POAG) en utilisant la microscopie confocale à balayage laser (HRT3) dans les populations à haut risque.

### 2.3.2 Hypothèses

Les objectifs spécifiques précédemment décrits nous permettront de corroborer ou d'infirmer notre hypothèse majeure qui est la proposition selon laquelle le RADAAR pourrait permettre de rendre plus précis le diagnostic de glaucome et pourrait être utile dans le contexte de dépistage de glaucome.

En effet le RADAAR constituerait un outil pouvant permettre :

- Sur le plan clinique de rendre plus clair le diagnostic de glaucome notamment en permettant de faire la distinction entre le glaucome avec un début asymétrique et le patient normal avec un disque asymétrique.
- Sur le plan technologique de rendre aussi plus précis les instruments utilisés dans le diagnostic de glaucome tels que le HRT3 car il serait une mesure de comparaison intra individuelle plus fiable et plus robuste. En effet, combiner la mesure du RADAAR avec le MRA pourrait augmenter la performance du HRT3 dans la détection du glaucome.

## CHAPITRE 3

### Méthodologie

*«On ne peut se passer d'une méthode  
pour se mettre en quête de la vérité  
des choses »*

**René Descartes (1596-1650)**

Dans ce chapitre, nous présentons la méthodologie utilisée dans ce travail de recherche. Nous exposons comment ce projet de recherche a été mené. Nous exposons comment la taille de l'échantillon a été calculée. Nous mettons l'emphasis sur les tests diagnostiques et statistiques utilisés et leur raison d'être. Nous nous attardons sur le choix du test de référence ou 'gold standard' ainsi que sur les méthodes de calcul du RADAAR.

#### **3.1 Échantillon**

L'échantillon constitue la base de toute étude. Il doit être assez représentatif de la population étudiée. En règle générale, le degré de précision et de fiabilité des résultats augmente au fur et à mesure que sa taille augmente.

### 3.1.1 Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon pour une étude faite dans la population est déterminée essentiellement par trois facteurs: la prévalence estimée de la variable étudiée – le glaucome primaire à angle ouvert dans le cas présent, le niveau de confiance visé et la marge d'erreur acceptable.<sup>215</sup>

Pour un modèle d'étude fondé sur un échantillon aléatoire simple, on peut calculer la taille d'échantillon requise en appliquant la formule suivante.

*Formule:*

$$n = \frac{t^2 \times p(1-p)}{m^2}$$

*Explication:*

**n** = taille d'échantillon requise

**t** = niveau de confiance à 95% (valeur type de 1,96)

**p** = prévalence estimée du glaucome dans le groupe cible par ce projet

**m** = marge d'erreur à 5% (valeur type de 0,05)

En considérant les différentes prévalences de glaucome (voir Tableau 1.1.), la taille d'échantillon normalement requise varierait entre 30 (pour une prévalence de 2%) et 196 (pour une prévalence de 15%).

Une autre façon de déterminer la taille de l'échantillon serait d'utiliser les tables préalablement établis pour les études cliniques et qui définissent la taille de l'échantillon en se basant sur le degré de précision voulue.<sup>216, 217</sup> En utilisant cette table, et en fixant un

degré de précision de 5%, la taille d'échantillon requise serait estimée à 400 sujets sur une population de plus de 100 000 personnes.

La présente étude se veut une étude exploratoire et la taille de notre échantillon (chiffrée à 523 sujets au total) a été régie par le nombre de sujets déjà recueilli pour le projet de validation des nouvelles technologies diagnostiques dans un contexte de dépistage de glaucome en cours. Ce faisant, cette taille d'échantillon permet d'augmenter un peu plus le degré de précision et de fiabilité des résultats. Elle prévoit aussi l'exclusion probable de beaucoup de sujets dûs à diverses raisons.

### **3.1.2 Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion visaient les sujets à "haut risque" c'est à dire tous les sujets qui remplissaient un ou plusieurs des critères suivants :

a) originaires des Caraïbes ou d'Afrique et/ou,

b) âgé(e)s de plus de 50 ans et/ou

c) avec des antécédents familiaux positifs de glaucome. Les antécédents familiaux étaient jugés positifs de glaucome si le sujet déclarait avoir un parent de premier degré (père, mère, frère et sœur) être atteint de glaucome.

Pour ce dernier point, l'antécédent familial était considéré comme étant positif pour un sujet, si celui-ci avait déclaré sur la fiche de questionnaire qu'il avait un parent immédiat (père, mère, frère et sœur) qui était atteint de glaucome sans toutefois en préciser le type.

### **3.1.3 Critères d'exclusion**

Nous avons exclus tous les sujets qui n'entraient pas dans la définition de "glaucome à haut risque" ainsi que tous les sujets avec une incapacité d'exécuter un HRT, un FDT ou un examen ophtalmologique.

### **3.1.4 Population étudiée**

Les sujets provenaient à la fois des sessions cliniques mobiles de dépistage de glaucome et des cliniques hospitalières régulières de glaucome. Dans les cliniques régulières de spécialité en glaucome il a été recruté 77 sujets

Les sessions cliniques mobiles de dépistage clinique étaient réalisées dans différents centres de Montréal et 446 sujets y ont été recrutés. De manière spécifique, ces sujets étaient repartis de la façon suivante : 59 provenaient d'une session de dépistage réalisée dans une église afro caribéenne, 45 sujets provenaient d'une session réalisée lors d'une journée porte ouverte d'un festival d'été, 24 sujets provenaient d'une session réalisée au centre des soins chroniques Judith Jasmin et 308 sujets restants provenaient des différentes sessions de cliniques de dépistage faites à l'Hôpital Maisonneuve Rosemont (HMR).

## **3.2 Intervention**

Cette étude prospective est réalisée à l'hôpital de Maisonneuve-Rosemont (HMR), affilié à l'Université de Montréal. Le protocole de l'étude a été soumis et approuvé par le comité d'éthique du HMR.

Après la lecture et la signature du formulaire de consentement, des sujets ont été interviewés sur l'histoire familiale, médicale et oculaire. Des antécédents familiaux du glaucome ont été positifs et pris en compte si le sujet signalait un parent immédiat avec le diagnostic de glaucome. Pendant la même visite les sujets se sont déplacés de station en station et ont subi trois examens : un examen ophtalmologique standardisé, le champ visuel avec le Fréquency doubling Technology perimetry (FDT), et un examen du fond d'œil avec la microscopie confocale à balayage laser (le HRT)



### **3.2.1 Examen ophtalmologique**

L'examen ophtalmologique a été effectué par le même spécialiste en glaucome, qui ignorait les résultats des examens de FDT et de HRT. L'examen ophtalmologique incluait les mesures de l'acuité visuelle, de la pachymétrie cornéenne avec le pachymètre ultrasonographique (DGH technology inc., Exton, PA), de la pression intraoculaire avec le tonomètre d'applanation de Goldmann, la gonioscopie avec l'observation de la papille optique, de la couche de fibres nerveuses du nerf optique et de la rétine.

Des dommages du glaucome dans le nerf optique ont été objectivés en utilisant le rapport vertical de l'excavation sur la papille ou disque optique (cup-to-disc ratio) ainsi que la classification du Disc Damage Likelihood Scale (DDLS)<sup>122</sup>. Chaque œil a alors été classifié par le même examinateur comme étant "normal", "suspect de glaucome" ou "glaucome" basé seulement sur l'examen du nerf optique et l'examen rétinien de la couche des fibres nerveuses des deux yeux de chaque sujet. Par la suite, chaque sujet a été classifié selon les trois groupes en se basant sur l'état de l'œil le plus atteint. De façon générale, l'examen se faisait sans dilatation de la pupille. Toutefois, les sujets ayant besoin d'être dilaté pour effectuer un examen approfondi mais qui avaient des angles étroits ou devant conduire leur véhicule après l'examen n'ont pas été dilatés.

### **3.2.2 Examens paracliniques**

#### **3.2.2.1 Examen du champ visuel avec le FDT**

Tous les sujets passaient l'examen du champ visuel avec le programme de dépistage du FDT C-20-5 (dans le contexte de dépistage) ou du FDT 24-2 (dans le contexte des cliniques de glaucome où les patients atteints de glaucome ont été sélectionnés). Pour l'algorithme du C-20-5, le test était expliqué à chaque sujet, et un aperçu des stimuli de la cible était montré au début. Les deux yeux étaient testés selon le protocole de l'instrument. Les tests étaient effectués dans une pièce sombre. Dix-sept

stimuli étaient présentés à l'intérieur de la cible centrale dans un champ de 20 degrés. La projection des résultats affichait quatre classifications de perte qualitative («dans les limites normales», «perte relative légère», «perte relative modérée» et «perte grave») basée sur l'âge et les références normatives.

Pour le programme FDT 24-2 et l'algorithme du Swedish Interactive Thresholding du champ visuel de Humphrey, un stimulus blanc Goldman de taille III (0,43 degrés) a été présenté sur un fond. Le test du FDT 24-2 se compose de 54 points portant un champ de 24 degrés, sauf en nasal où elle s'étend à 30 degrés. Les données produites étaient principalement le nombre et la localisation de l'atteinte glaucomateuse incluant le test de glaucome de la moitié du champ visuel ou the glaucoma hemifield test GHT avec les résultats incluant : dans les limites de la normale ou within normal limits (WNL), suspect ou borderline et à l'extérieur des limites normales ou out of normal limits (ONL), le modèle ou pattern de la déviation standard (PSD) et la déviation moyenne (MD).

Un FDT anormal incluait au moins 2 points adjacents de perte relative légère avec l'algorithme du C-20-5 ou un résultat du glaucoma hemifield test (GHT) en dehors des limites normales ou borderline dans le FDT 24-2. Le champ visuel avec le FDT devait être fiable (faux positif inférieur à 33%, faux négatifs inférieurs à 33%, les erreurs de fixation de moins de 33%).

### **3.2.2.2 Examen du fond d'œil avec le microscope confocal à balayage laser (HRT)**

Tous les sujets effectuaient également le HRT II (version 2 du logiciel contenu dans le HRT). Un photographe ophtalmologique expérimenté procédait à l'examen et traçait la ligne de contour de la papille ou du disque optique. Le principe de fonctionnement du HRT a été expliqué à la section 1.2.3.3.2 . Le scanner était ajusté en fonction de la réfraction du sujet afin d'obtenir une meilleure image. Une image de bonne

qualité et acceptable était considérée c'est-à-dire quand la déviation standard de la topographie avait une valeur qui était inférieure à 50  $\mu\text{m}$  tel que défini par le fabricant. Au cours de notre projet, la version la plus récente du logiciel HRT3 a vu le jour. Cette version se veut beaucoup plus performante et précise en termes de sensibilité et de spécificité du fait des caractéristiques que nous avons mentionné précédemment notamment une base de données plus large et tenant compte des origines ethniques diverses.<sup>218</sup> C'est pourquoi toutes les données et les mesures effectuées par le HRT II ont été par la suite exportées vers le logiciel du HRT3 (version 3.0). Les résultats obtenus avec le programme du HRT II ont été retraités avec le HRT3 dans le but de rendre le diagnostic plus précis.

Les résultats de l'examen considérés dans cette thèse incluait l'analyse de régression de Moorfields (MRA) et les paramètres stéréométriques. Le MRA se présentait sous forme de classification en trois groupes dans les limites de la normale ou within normal limits (WNL), suspect ou borderline (BL) et à l'extérieur des limites normales ou out of normal limits (ONL). Les paramètres stéréométriques comprenaient la surface du disque ou disc area (DA), la surface de l'anneau neurorétinien ou rim area (RA), la surface de l'excavation ou cup area (CA) et le rapport excavation sur la surface du disque.

### **3.3 *Diagnostics cliniques et 'Gold standard' ou groupe de référence***

#### **3.3.1 Diagnostics cliniques**

Les diagnostics cliniques étaient basés sur l'œil le plus atteint et étaient constitués de 4 groupes incluant les groupes de normaux, glaucome possible, glaucome probable et glaucome définitif.

Chaque œil des sujets qui était normal basé sur l'examen ophtalmologique clinique et qui avait un champ visuel (FDT) normal était classé comme «normal». Ceux qui étaient normaux à l'examen clinique, avec des anomalies sur le champ visuel (FDT) ou ceux suspect de glaucome sur un examen ophtalmologique avec champ visuel FDT normal étaient classés comme " glaucome possible ". Ceux qui avaient un glaucome à l'examen clinique et un champ visuel FDT normal ou qui étaient suspect de glaucome avec des anomalies sur le champ visuel FDT étaient classés comme «glaucome probable ». Enfin, les sujets avec le diagnostic de glaucome à l'examen clinique, avec des anomalies du champ visuel en utilisant l'algorithme FDT 24-2 étaient classés comme " glaucome définitif ". Seuls les yeux avec de la bonne qualité de HRT3 et un examen de périmétrie automatisée standard dans chaque œil, dans les six mois à la date d'imagerie étaient considérés. (voir Table 4.5)

### **3.3.2 'Gold standard' diagnostiques ou groupes de références diagnostiques**

Nous avons choisi de considérer 4 différents scénarios de groupes de référence dûe à l'incertitude diagnostique des groupes glaucome possible (B) et glaucome probable (C). Le groupe de référence 1 (REF1) est le scénario où les groupes glaucome possible et probable (B,C) sont groupés avec les normaux (A) ; le groupe de référence 2 (REF2) est le scénario où glaucome probable (C) est groupé avec glaucome définitif (D) ; le groupe de référence 3 (REF3) est le scénario où glaucome possible et probable (B,C) sont groupés avec glaucome définitif (D).

### **3.3.3 Importance d'un bon choix de test d'investigation de référence**

Avant de dire qu'un nouveau test d'investigation ou de dépistage est plus valable, la comparaison avec le test d'investigation qui constitue le «gold standard» est nécessaire. L'examen de référence ou «gold standard» se doit d'être assez valide pour diagnostiquer la maladie avec une spécificité et une sensibilité très élevée. Ainsi,

dépendamment du «gold standard», la valeur d'un nouveau test comme le RADAAR peut changer.

Lorsque vous prenez le champ visuel standard comme test constituant le «gold standard», la valeur du nouveau test prendra en compte le stade de la maladie. Comme il a été démontré que le changement détectable au niveau de la papille optique précède généralement la perte du champ visuel,<sup>9-12</sup> au début de glaucome, le champ visuel standard est plus susceptible d'avoir une faible sensibilité et une faible spécificité lorsque comparé à l'examen ophtalmologique clinique. Si en comparant le nouveau test avec le champ visuel standard, la sensibilité et la spécificité sont à la fois élevés, le nouveau test est proche du test de référence (le test du champ visuel standard), mais il ne sera pas pour autant un outil valide pour le dépistage du glaucome. Et si, à contrario, lors de cette comparaison avec le test du champ visuel standard, la sensibilité et la spécificité du nouveau test est faible, le nouveau test pourrait s'avérer plus valable pour détecter le glaucome à son stade précoce.

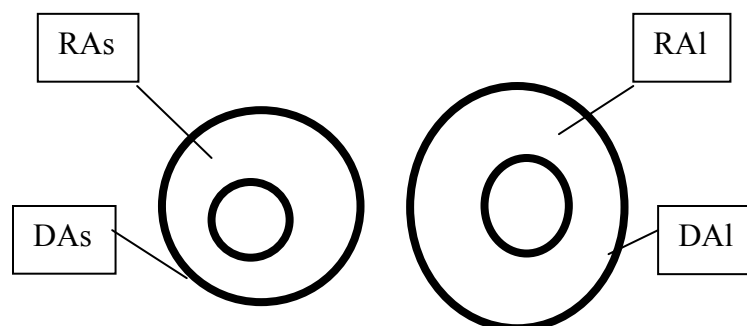
Dans notre étude nous avons constitué les groupes de référence comme test de 'gold standard'. Ces groupes de référence étaient composés des groupes diagnostiques basés à la fois sur l'examen clinique et les résultats du champ visuel effectué avec le FDT. Le FDT, tel que mentionné plus haut, est connu pour détecter les atteintes du champ visuel de façon précoce c'est-à-dire 4 ans avant le champ visuel standard.

### **3.4 Mesure de l'asymétrie interoculaire**

Elle se base sur les paramètres ou variables stéréométriques produits par le HRT3. Elle est chiffrée soit par un rapport ou par une différence entre les variables.

### 3.4.1 Calcul du RADAAR

Le RADAAR est calculé en utilisant trois différentes formules préalablement publiées incluant celles de Harasymowycz et al.<sup>17</sup> (RADAAR-1) et Hawker et al.<sup>18, 214</sup> (RADAAR-2 and RADAAR-3). RADAAR-1 est calculé comme la différence de la surface de l'anneau neurorétinien et du disque entre les deux yeux (Valeur absolue de [UN moins la surface de l'anneau neurorétinien (RAp) du disque optique ayant la surface la plus petite (Dap) divisé par la surface de l'anneau neurorétinien (RAg) du disque optique ayant la surface la plus grande (DAg); le tout divisé par UN moins disque optique ayant la surface la plus petite (Dap) / disque optique ayant la surface la plus grande (DAg)]). RADAAR-2 est calculé en soustrayant la valeur du rapport de la surface de l'anneau neurorétinien divisée par la surface du disque du petit disque du rapport de la surface de l'anneau neurorétinien divisée par la surface du disque du grand disque. RADAAR-3 est calculé en divisant les deux valeurs précédentes ( Voir figure 3.1 et Figure 4.1). Les valeurs de RADAAR comprises entre le 5ieme et le 95ieme percentiles de normalité sont définies comme dans les limites de la normale ou “within normal limits (WNL),” entre le 0.5ieme et 5ieme ou 95ieme et 99.5ieme percentiles est définie comme suspect ou “borderline (BL),” et hors des du 0.5ieme ou du 99.5ieme percentiles est définie comme “outside normal limits (ONL).”



Legends : DAs = smaller Disc Area; DAI = larger Disc Area; RAs = Rim Area of smaller Disc Area; RAI = Rim Area of larger Disc Area.

Formulae :  $RADAAR-1 = [1 - (RAs / RAI)] / [1 - (DAs / DAI)]$

$RADAAR-2 = [RAI / DAI] - [RAs / DAs]$

$RADAAR-3 = [RAI / DAI] / [RAs / DAs]$

RADAAR = rim area to disc area asymmetry ratio

Figure 3.1 : Différentes formules utilisées pour illustrer l'asymétrie interoculaire.

### 3.4.2 Calcul de l'asymétrie des autres variables

L'asymétrie d'autres paramètres du HRT3, y compris la surface de l'anneau neurorétinien (RA), la surface de l'excavation (CA) et du rapport excavation sur le disque optique (CDAR), est calculée en soustrayant la valeur du plus petit disque de la valeur du plus grand disque pour chaque variable. L'asymétrie ou la différence dans la surface du disque est également calculée en soustrayant disque de plus petite surface du disque de plus grande surface. La différence dans d'autres variables, y compris la pression intraoculaire (IOP), l'épaisseur centrale de la cornée (ECC), le DDLS, la déviation moyenne (MD), le pattern ou modèle de déviation standard (PSD), a été calculé de la même manière.

### **3.4.3 Combinaison de l'analyse de régression de Moorfields et du RADAAR**

Dans le but d'évaluer le rôle du RADAAR et son utilité dans le dépistage de glaucome, nous avons combiné le RADAAR à l'analyse de régression de Moorfields en procédant telle que indiqué dans le Table 4.10.

## **3.5 Analyses statistiques**

Les analyses statistiques sont réalisées avec le logiciel SPSS version 16.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA). La signification statistique est fixée à  $p < 0.05$ .

### **3.5.1 Mesures de performance des tests**

Nous utilisons les mesures de performance notamment entre autres la sensibilité et la spécificité pour évaluer la validité de la mesure du RADAAR calculée en utilisant les trois différentes formules. Il en est de même pour évaluer la validité du Moorfields Regression Analysis MRA et de la combinaison MRA-RADAAR quand on procède à la combinaison des deux tests. Nous comparons ainsi les différents tests aux différents groupes de références ou gold standard. Nous avons utilisé la courbe ROC (Receiver Operating Characteristics) et son aire sous la courbe ou Area Under Curve ou AUC pour évaluer la performance de la mesure du RADAAR calculée en utilisant plusieurs formules et utilisés comme test. Pour cette dernière nous avons utilisé pour les différentes mesures de RADAAR la valeur absolue de la différence entre chaque mesure du RADAAR et sa moyenne dans le groupe des sujets normaux. Nous avons procédé ainsi pour normaliser la mesure du RADAAR et aussi nous nous sommes basés sur le postulat qui veut qu'au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la moyenne plus on se rapproche des valeurs anormales.



### **3.5.2 Tests statistiques**

Les tests statistiques incluent les tests paramétriques comme l'analyse de variance ou ANOVA, le T-test de Student, le test de corrélation de Pearson et le test de khi carré.

#### **3.5.2.1 Analyse de variance ou ANOVA**

##### **3.5.2.1.1 Définition**

L'**analyse de la variance** ou **ANOVA** (*ANalysis Of Variance*) est une technique statistique permettant de comparer les moyennes de deux populations ou plus. Il s'agit aussi de l'équivalent de la régression linéaire pour des variables qualitatives. C'est une généralisation à k populations du classique test de comparaison de moyennes de deux échantillons : le célèbre test de T.

On parle d'ANOVA à un facteur lorsque les groupes analysés se distinguent par un seul facteur qualitatif: type de groupe de diagnostic (par exemple, normal, glaucome possible, glaucome probable et glaucome définitif), d'ANOVA à deux facteurs si les groupes se distinguent par deux facteurs qualitatifs (par exemple type de groupe de diagnostic et sexe).

##### **3.5.2.1.2 Condition d'utilisation**

La décomposition de l'analyse de la variance est toujours valable, quelle que soit la distribution des variables étudiées. Cependant, lorsqu'on réalise le test final (de F), on admet la normalité de ces distributions (puisque le F est le rapport de deux  $\chi^2$ , qui sont des sommes de carrés de lois normales). L'ANOVA fait donc l'hypothèse de normalité. Elle est cependant assez robuste à la non normalité, ce qui permet de l'utiliser dans une grande variété de conditions.

A l'opposé, l'ANOVA fait une autre hypothèse très forte et moins évidente. Il est en effet nécessaire que la variance dans les différents groupes soit la même. C'est l'hypothèse d'homoscédasticité. L'ANOVA y est très sensible. Il est donc nécessaire de la tester avant toute utilisation.

#### **Test de Kurtosis et skewness**

Pour vérifier que la distribution d'un échantillon suit une loi normale, il est possible d'utiliser, le test descriptif d'aplatissement et de symétrie (de kurtosis and skewness, en anglais). On considère que l'échantillon suit une loi normale à 95 % lorsque la valeur de son aplatissement est comprise entre -2 et +2 et que la valeur de son asymétrie est comprise entre -2 et +2.

#### **Tests d'homoscédasticité**

Comme vu plus haut, l'homogénéité des variances (homoscédasticité) est une condition nécessaire pour ANOVA. Plusieurs méthodes existent pour la tester dans plusieurs groupes qui n'ont pas nécessairement le même nombre. Le test de Barlett semble plus puissant et est utilisé si l'échantillon est petit ( $n \leq 50$ ). Tandis que le test de Levene que nous avons utilisé dans notre étude semble plus robuste et est utilisé quand l'échantillon est grand ( $n > 50$ ):

#### **3.5.2.1.3 « *Equivalent* » non paramétrique**

Lorsque les pré-supposés de l'ANOVA ne sont pas respectés (homoscédasticité par exemple), on entend souvent dire qu'il peut être plus judicieux d'utiliser l'équivalent non-paramétrique de l'ANOVA: le test de Kruskal Wallis pour le cas à un facteur ou, pour le cas à deux facteurs sans répétition, le test de Friedman. Pourtant, ces tests ne regardent pas la même chose. Comme il est écrit plus haut, l'ANOVA permet de comparer une mesure univariée entre des échantillons d'au moins deux populations statistiques. Le test de Kruskal-Wallis a pour hypothèse nulle l'homogénéité stochastique, c'est-à-dire que

chaque population statistique est égale stochastiquement (on peut dire 'aléatoirement' pour simplifier) à une combinaison des autres populations. Ce test s'intéresse donc à la distribution contrairement à l'ANOVA et ne peut donc pas être considéré comme un équivalent au sens strict.

#### **3.5.2.1.4 Contexte d'utilisation dans notre étude**

Compte tenu de la taille de notre échantillon qui est supérieure à 30, nous assumons une normalité. Nous utilisons l'ANOVA à un facteur pour comparer les moyennes de la mesure du RADAAR dans les quatre différents groupes de diagnostic.

Pour mesurer l'effet de l'âge sur l'asymétrie, nous divisons les sujets appartenant à chaque groupe de diagnostic en quartile basé sur l'âge. De même, pour examiner la relation entre la magnitude de différence dans la surface de la papille ou du disque optique et les valeurs du RADAAR, nous divisons les sujets appartenant à chaque groupe de diagnostic en quartile basé sur la différence dans la surface de la papille ou du disque. Nous utilisons ensuite aussi l'ANOVA à un facteur dans chaque groupe de diagnostic pour comparer les moyennes du RADAAR aussi bien dans les quatre groupes d'âge (âge quartiles) que dans les quatre groupes de différence dans la surface de disque (disc area difference quartile).

Enfin, pour comparer les moyennes de la valeur du RADAAR entre aussi bien les hommes et les femmes que Caucasiens et le Africains Caribéens dans les différents groupes de diagnostic, nous mettons en contribution l'ANOVA a deux facteurs.

#### **3.5.2.2 Tests de comparaison multiples**

Il est important de comprendre que l'ANOVA n'est pas un test permettant de « classer » des moyennes par exemple. Dans l'ANOVA, l'hypothèse nulle  $H_0$  revient à dire que toutes les moyennes sont égales. Le but est donc beaucoup plus « humble » c'est-

à-dire de comparer des moyennes de différents groupes et de dire si, parmi l'ensemble, au moins une d'entre elles diffère des autres, mais on ne sait ni laquelle ni combien d'entre elles. Déterminer quel groupe a un effet différentiel, c'est-à-dire quel groupe présente une moyenne de la variable étudiée différente des autres, est un problème tout à fait différent. Il peut se poser après une ANOVA et les tests associés sont dits « tests de comparaison multiples », ou MCP pour Multiple Comparison Test.

#### **3.5.2.2.1 Définition**

En gros, les comparaisons multiples a posteriori consistent à effectuer des comparaisons entre tous les groupes de sujets correspondant à un facteur. Ces tests permettent de prendre en compte le risque de façon correcte malgré le grand nombre de tests effectués. On se reporte notamment à la procédure de Bonferroni.

#### **3.5.2.2.2 Test de Bonferroni**

Les tests de comparaisons multiples a posteriori renforcent l'exigence du seuil choisi pour chaque comparaison en fonction du nombre de comparaisons à effectuer. S'il y en a 6, ils pourraient par exemple exiger un seuil de  $.05/6$  alors que s'il y en a deux, un seuil de  $.05/2$ . Par conséquent, à mesure que le nombre de comparaisons augmente, ces tests exigeront une différence plus importante entre deux conditions pour déclarer que celle-ci est significative.

#### **3.5.2.2.3 Test de Tukey**

Il est appelé le test "honestly significant difference" de Tukey. C'est le plus conservateur. En d'autres termes, celui-ci contrôle très bien l'erreur mais risque de ne pas détecter des différences significatives.

#### **3.5.2.2.4 *Autres tests de comparaisons multiples***

Ce sont le "Least significant difference" (LSD) qui le test le plus laxiste et risque de détecter des différences qui n'existent pas. Et enfin le test de Student Newman Keuls (SNK) qui est robuste et est un compromis entre le Tukey et le LSD.

#### **3.5.2.2.5 *Contexte d'utilisation dans notre étude***

Nous choisissons le test de Tukey pour son caractère conservateur pour effectuer les comparaisons multiples dans le cas du facteur groupe de diagnostic. Nous avons donc 6 comparaisons impliquées (normal vs glaucome possible, normal vs. glaucome probable, normal vs glaucome définitif, glaucome possible vs glaucome probable, glaucome possible vs glaucome définitif, glaucome probable vs glaucome définitif). Nous avons procédé de la même façon pour les quatre groupes d'âge (âge quartiles) et les quatre groupes de différence dans la surface du disque (disc area difference quartile).

### **3.5.2.3 *Test T de Student***

#### **3.5.2.3.1 *Définition***

Le test de Student est utilisé pour comparer les moyennes de deux échantillons indépendants et/ou appariés (2 versions, adaptées à chaque catégorie d'échantillons). Lorsqu'il y a plus de 2 échantillons, il devient nécessaire d'utiliser une ANOVA adaptée. Le test de Student concerne des données quantitatives, mesurées sur une échelle d'intervalle ou de rapport.

#### **3.5.2.3.2 *Conditions d'utilisation***

Elles rejoignent celles de l'ANOVA ci haut citées. Elles consistent a:

- S'assurer que la distribution de l'échantillon est compatible avec l'hypothèse de distribution gaussienne de la variable (test de normalité). Sinon on peut essayer de rendre cette distribution compatible avec une distribution gaussienne en réalisant une transformation, par exemple logarithmique.
- Vérifier l'homogénéité des variances de tous les échantillons.

Le test t de Student est relativement robuste. Une distorsion modérée d'avec la loi normale et d'avec l'hypothèse d'homogénéité des variances est acceptable.

### ***3.5.2.3.3 Contexte d'utilisation dans notre étude***

Le T-test de Student est utilisé pour comparer les moyennes entre deux groupes indépendants. Cela est le cas quand on compare les moyennes de RADAAR entre les hommes et les femmes ou entre les caucasiens et le Africains Caribéens ou encore quand on compare les moyennes des variables ou des paramètres du HRT3 entre les grands disques et des petits disques.

### **3.5.2.4 Tests de Pearson**

#### ***3.5.2.4.1 Coefficient de corrélation***

#### **Conditions d'utilisation et interprétation**

Le coefficient de corrélation de Pearson permet d'étudier l'existence de relation entre deux variables (X et Y). Il est compris entre -1 et +1. 0 équivaut à une absence de lien, alors que 1 constitue un lien parfait entre X et Y.

Le signe + signifie que la relation entre X et Y est proportionnelle; quand X augmente (ou diminue), Y augmente (ou diminue). Le signe - signifie que la relation entre X et Y est inversement proportionnelle; quand X augmente (ou diminue), Y diminue (ou augmente). Par convention, on dira que la relation entre X et Y est parfaite si  $r = 1$ , très

forte si  $r > 0,8$ , forte si  $r$  se situe entre 0,5 et 0,8, d'intensité moyenne si  $r$  se situe entre 0,2 et 0,5, faible si  $r$  se situe entre 0 et 0,2 et enfin nulle si  $r = 0$ .

Il convient de noter que ces qualificatifs (intensité forte, moyenne , faible) ne sont utilisés dans le texte qu'au fin de comparaison, et non dans le but d'évaluer l'intensité de la relation entre deux variables, une corrélation qui est déjà en soi une mesure plus précise que les mots

#### **Contexte d'utilisation dans notre étude**

Nous utilisons le coefficient de corrélation de Pearson pour mesurer la corrélation entre les variables cliniques et les mesures du RADAAR. La corrélation est aussi utilisée entre les paramètres d'asymétries du HRT3 et les mesures du RADAAR.

#### **3.5.2.4.2 Test de Khi carré de Pearson**

##### **Conditions d'utilisation et interprétation**

On utilise le test de Khi carré de Pearson quand on est en présence de deux groupes (deux mesures) et que la variable dépendante est qualitative. On s'en sert pour comparer les fréquences de ces deux groupes afin d'inférer une relation entre X (ex: sexe) et Y (Ex : les réponses - oui ou non - à une question)

##### **Contexte d'utilisation dans notre étude**

Nous avons utilisé ce test pour mesurer la fréquence de mesure de RADAAR positif ou négatif chez les femmes comparativement aux hommes. Nous l'avons aussi utilisé dans le même but chez les Caucasiens comparativement aux Africains caribéens.

### **3.5.2.5 Coefficient d'agreement ou accord ou Kappa**

#### ***3.5.2.5.1 Conditions d'utilisation et interprétation***

Il permet d'estimer l'accord entre les jugements catégoriels fournis par deux ou plusieurs techniques ou observateurs en l'absence de référence et plus généralement, d'étudier la reproductibilité pour des variables aléatoires non continues. Son interprétation est documentée par Landis et Koch où  $k$  entre 0.01 et 0.2 représente accord léger; entre 0.21 et 0.40, accord passable; entre 0.41 et 0.60, accord modérée; entre 0.61 et 0.8, accord substantiel ; plus de 0.80, accord excellent

#### ***3.5.2.5.2 Contexte d'utilisation dans notre étude***

Nous utilisons le Kappa pour mesurer l'accord entre la performance des différentes formulations du RADAAR entre elles et aussi entre ces dernières et les différents groupes de références.



## CHAPITRE 4

### Résultats

*«Les buts des actions sont voulus  
mais les résultats que donnent ces  
actions ne le sont pas »*  
**Friedrich Engels (1820-1895)**

Dans ce chapitre, nous présentons les résultats de notre investigation. Nous parlons tout d'abord des caractéristiques du RADAAR ou de sa distribution dans les différents groupes de diagnostic. Ensuite nous évoquons sa validité ou sa performance en termes de sensibilité et de spécificité. Enfin nous mettons en exergue son utilité notamment dans le cadre de dépistage de glaucome. Il est à noter que quelques éléments des résultats complémentaires qui ne sont pas inclus dans les articles sont contenus dans l'annexe 3.

## ***4.1 Comparaison des différentes formules utilisées pour le calcul du RADAAR et caractéristiques du RADAAR dans les différents groupes de diagnostic***

### **4.1.1 Rappel et mise en contexte**

Au cours des chapitres précédents, il a été avancé que le RADAAR pourrait permettre d'établir la différence entre les deux yeux notamment en présence d'une atteinte glaucomateuse. Par ailleurs, trois façons de calculer le RADAAR et de l'illustrer ont été utilisées dans les publications dans le passé.

Dans le manuscrit suivant, nous proposons non seulement les résultats de la comparaison de ces différentes formulations du RADAAR mais nous faisons le point sur la distribution de ses valeurs dans les différents groupes de diagnostic incluant les groupes de sujets normaux, les sujets suspects de glaucome et les sujets avec un diagnostic de glaucome avéré. Et ce faisant, nous mettons en exergue la formule la plus susceptible de permettre d'effectuer une distinction entre les différents groupes de diagnostic.

#### 4.1.2 MANUSCRIT 1

**A comparison of different formulae for calculation of inter-eye asymmetry of rim area and disc area in normal, glaucoma suspect and glaucoma populations.**

**Alvine A. Kamdeu Fansi, MScA, MD<sup>1</sup>; H       Boisjoly, MPH, MD<sup>1</sup>;  
Miguel Chagnon, PhD<sup>2</sup>; Paul J. Harasymowycz, MSc, MD<sup>1,3</sup>**

1. Department of Ophthalmology, Centre de Recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal, Canada.
2. Department of Statistics, Université de Montréal, Canada.
3. Montreal Glaucoma Institute, Montreal, Canada

**Correspondence:**

Paul Harasymowycz, MD: Aisle F, Pavillion Maisonneuve, Maisonneuve-Rosemont Hospital, 5415 bld. Assomption, Montreal, Quebec, Canada. H1T-2M4

**Short title:** Inter-eye asymmetry of rim area and disc area

**Key words:** RADAAR, open angle glaucoma, HRT3, optic nerve head.

**Funding:** The following study was funded by grants from the Fonds de Recherche en Ophtalmologie de l'Université de Montréal (FROUM), Pfizer Canada, Glaucoma Research Society of Canada (GRSC) and Foundation du glaucome du Québec.

**Manuscrit soumis le 30 juin 2009 au Investigative Ophthalmology and Visual Science (IOVS)**

## Résumé

**Objectif:** Comparer l'asymétrie interoculaire de la papille optique chez les sujets normaux, suspects de glaucome et atteints de glaucome en utilisant trois formules de l'asymétrie du rapport de la surface neurorétinienne sur la surface de la papille ou du disque optique (RADAAR).

**Méthodes:** Il s'agissait d'une étude observationnelle, descriptive et transversale. Tous les sujets ont eu à passer la microscopie confocale à balayage laser (HRT), la périmétrie à doublage de fréquence (FDT) et l'examen ophtalmologique complet. Basé sur les résultats de l'examen clinique et du FDT de l'œil le plus atteint, les sujets étaient classés comme étant normaux, ayant possiblement, probablement ou définitivement le glaucome. Les valeurs du RADAAR étaient calculés sur la base des paramètres stéréométriques du HRT3 en utilisant des différentes formules à savoir RADAAR-1, RADAAR-2, RADAAR-3 précédemment publiés. Les analyses statistiques incluaient l'ANOVA, la corrélation de Pearson, ainsi que les tests T de Student.

**Résultats:** Sur 420 sujets, 152 étaient classés comme normaux, 143 possible glaucome, 43 probable glaucome et 82 glaucome définitif. L'asymétrie entre les yeux calculée avec RADAAR-1 était significativement différente entre les différents groupes ( $F = 6,17$ ,  $p < 0,00$ ) et aussi entre les sexes dans le groupe de sujets normaux ( $t = -2,5$ ,  $p = 0,013$ ). Le 2,5<sup>ième</sup> et 97,5<sup>ième</sup> percentile dans les limites de la normalité dans les analyses globales de RADAAR-1, RADAAR-2 et RADAAR-3 étaient respectivement de -10,48 et 5,04, -0,28 et 0,20, et 0,72 et 1,28 chez les sujets normaux; -64,40 et 11,87; -0,52 et 0,31; et 0,36 et 1,84 chez les patients avec glaucome définitif.

**Conclusions:** Le RADAAR-1 semble le mieux permettre la distinction entre les groupes de diagnostic. La connaissance de la distribution RADAAR dans diverses populations pourrait aider dans le diagnostic clinique des dommages asymétriques de glaucome.

## Abstract

**Purpose:** To compare the inter-eye optic disc asymmetry in normal, glaucoma suspect and glaucoma populations using 3 different rim area to disc area asymmetry ratio (RADAAR) formulae.

**Methods:** This was an observational, descriptive, cross-sectional, tertiary and glaucoma screening clinic-based study. Both eyes of all subjects underwent confocal scanning laser ophthalmoscopy (Heidelberg Retina Tomograph3 or HRT3), frequency doubling technology perimetry (FDT) and complete ophthalmic examination. Based on clinical examination and FDT results of the worse eye, subjects were classified as either normal, possible glaucoma, probable glaucoma or definitive glaucoma. RADAAR values were calculated based on stereometric HRT3 values (RADAAR1-2-3) that have been previously published. Statistical analyses included ANOVA, Pearson correlation as well as Student T-tests.

**Results:** Out of 420 subjects, 152 were classified as normal, 143 possible glaucoma, 43 probable glaucoma and 82 definitive glaucoma. The inter eye asymmetry calculated with RADAAR-1 was significantly different between the different groups ( $F=6.17$ ;  $p<0.00$ ) and also between gender in the group of normal subjects ( $t=-2.5$ ;  $p<0.013$ ). The 2,5<sup>th</sup> and 97,5<sup>th</sup> percentile limits of normality in the global analyses for RADAAR-1, RADAAR-2 and RADAAR-3 were respectively -10,48 and 5,04; -0,28 and 0,20; and 0,72 and 1,28 in normal subjects, and -64,40 and 11,87; -0,52 and 0,31; and 0,36 and 1,84 in definitive glaucoma patients.

**Conclusions:** RADAAR-1 seems to best distinguish between the diagnostic groups. Knowledge of RADAAR distribution in various populations may aid in clinical diagnosis of asymmetric glaucomatous damage.

## **Introduction:**

The early diagnosis of glaucoma remains a major issue in current ophthalmic research. Traditionally it is based on the evaluation of optic discs and visual fields of subjects. Optic disc changes usually precede detectable visual field loss in early glaucoma.<sup>9-12</sup> Glaucoma is often suspected when large cups, peripapillary atrophy, disc hemorrhage, notch and cup to disc ratio asymmetry are present. Armaly et al. demonstrated that a cup to disc ratio asymmetry superior to 0.2 is a potential early sign of glaucoma<sup>13</sup>, with a specificity of 94% and sensitivity of 24% to detect glaucoma in the Blue Mountain Eye Study.<sup>195</sup> Some asymmetry, however is also seen in many normal subjects, as cup and neuroretinal rim areas vary with optic disc size.<sup>14, 219</sup> It was found that neuroretinal rim area increases to a smaller degree than cup area with increases in disc size.<sup>14</sup> It has also been found that evaluation of neuroretinal rim area is superior to the cup to disc ratio for glaucoma diagnosis.<sup>15, 16</sup> Harasymowycz et al found that rim area to disc area asymmetry ratio correlates significantly with intraocular pressure and the degree of severity of glaucomatous optic nerve damage in patients with glaucoma.<sup>17</sup> Hawker et al showed that the rim to disc area ratio asymmetry measure is a useful parameter in describing normal subjects with consistency.<sup>18</sup> They also found that RADAAR may have moderate sensitivity to detect glaucoma.<sup>214</sup> Those authors used different formulae to illustrate intereye asymmetry and the purpose of current study was to describe and compare the inter-eye asymmetry of rim area and disc area in normal, glaucoma suspect and glaucoma populations using those different RADAAR formulae.

## **Patients and Methods:**

### **Study population**

This was an observational, descriptive, cross-sectional study. Study participants were recruited from a tertiary care glaucoma clinic at Maisonneuve - Rosemont hospital as well as from mobile Glaucoma Screening Clinic Sessions (GSCS) organized at different centers in Montreal, Canada, during five years period (from July 2003 to July

2008). The study was approved by the ethics board of Maisonneuve - Rosemont hospital; written, informed consent was obtained from all participants and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Inclusion criteria for subjects from the GSCS have been previously published.<sup>156</sup> Briefly only those who fulfilled 1 or more of the following criteria of high risk for development of open-angle glaucoma, were included: (1) Caribbean or African descent, (2) older than 50 years of age, (3) positive family history for open-angle glaucoma, or a combination there of. The exclusion criterion was inability to perform an HRT II or an ophthalmologic examination, or not meeting the high-risk definition.

## **Intervention**

All participants underwent a standard ophthalmological examination performed by the same glaucoma specialist (PJH). It included gonioscopy, intraocular pressure measurement, slit-lamp examination and observation of the optic disc, nerve fiber layer, and retina after pupil dilation. Glaucomatous optic nerve damage was documented using vertical cup/disc ratio and the Disc Damage Likelihood Scale (DDLS) where stage 0 represents no damage, and stage 7 far advanced rim loss.<sup>122</sup> Based on the optic nerve head evaluation for each subject, individual eyes were classified as being normal, glaucoma suspect, or glaucoma.

All subjects had visual field testing in both eyes using the FDT screening C-20-5 program or the 24-2 FDT threshold program (FDT, Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA). For the C-20-5 algorithm, the test was explained to each subject, and a preview of the target stimuli was shown at the beginning. Both eyes were tested according to the instrument protocol. Testing was performed in a dark room. Seventeen targets were presented within the central 20 degrees of field. The screening results are displayed with four qualitative loss classifications (‘within normal limits’, ‘mild relative loss’, ‘moderate relative loss’, and ‘severe loss’ ) based on age-related normative references. For the FDT

24-2 Threshold Algorithm of the Humphrey Field, the test pattern consists of 54 test points covering the central field out to 24 degrees, except nasally where it extends to 30 degrees. The output data included mainly the number and the location of defects, the glaucoma hemifield test GHT (within normal limits, borderline or outside normal limits), the pattern standard deviation (PSD) and the mean deviation (MD). Abnormal FDT included eyes with at least 2 adjacent points of mild relative loss with the C-20-5 algorithm or a glaucoma hemifield test (GHT) outside normal limits or borderline with the 24-2 FDT and Threshold programs. FDT visual field reliability (False positives less than 33%, false negatives less than 33%, fixation losses less than 33%) was noted.

All subjects also had HRT II examination (HRT, version II, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) performed by a trained ophthalmic photographer who outlined the optic disc margin. The working principle has been published.<sup>220, 221</sup> The scanner's focus was adjusted to obtain the best image and according to the patient's refraction. Image was in acceptable quality if the topography standard deviation value was inferior to 40 microns as defined by the manufacturer.

All HRT II data measures were exported to the HRT3 software (Version 3.0), the newer version of the HRT. The results obtained with the HRT II program were reprocessed with HRT3. Accommodation, distance of camera, blink and fixation loss, image brightness, eye movement, image illumination and eye drift, were also taken into account, and the quality check had to be classified at least as "good". The HRT3 examination results included Moorfields regression analysis and glaucoma probability score classification<sup>183</sup> ("normal", "borderline" and "out of normal limits"), Disc Area, Cup Area, Rim Area, Cup to Disc Area Ratio, Rim to Disc Area Ratio, Cup Shape Measure (CSM), Height Variation Contour (HVC) and Mean Retinal Nerve Fiber Layer Thickness (MRNFLT).

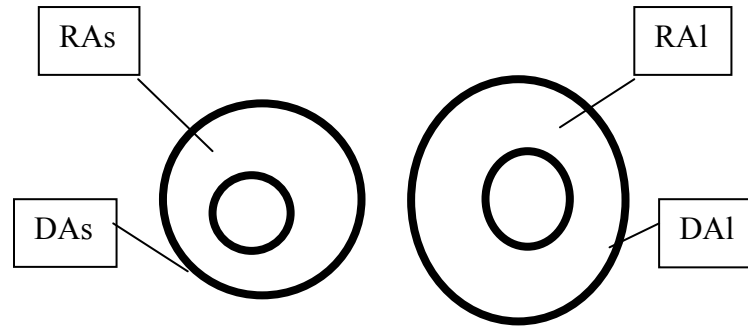


### **Normal, possible glaucoma, probable glaucoma and definitive glaucoma subject classification based on the worse eye.**

Each eye of subjects that were normal based on clinical examination with normal visual fields on FDT were included and classified as 'normal'. Those who were normal on clinical examination with abnormal visual fields on FDT or glaucoma suspect on ophthalmic examination with normal visual fields on FDT were also included and classified as 'possible glaucoma'. Those who were called glaucoma suspect on clinical examination with abnormal visual fields on FDT or glaucoma on clinical examination with normal visual fields on FDT were classified as 'probable glaucoma'. Finally, subjects with a diagnosis of glaucoma on clinical examination with abnormal visual field using 24-2 FDT Threshold algorithm were included and classified as 'definitive glaucoma'. Only eyes with good quality HRT3 exam and one standard automated perimetry field in each eye within six months to the imaging date were included. Each subject was then classified as being normal, possible glaucoma, probable glaucoma, or definitive glaucoma based on the worse eye.

### **Asymmetry of variables**

RADAAR values were calculated based on global stereometric HRT3 values using different formulae including Harasymowycz et al.<sup>17</sup> (RADAAR-1), Hawker et al.<sup>18, 214</sup> (RADAAR-2 and RADAAR-3). Figure 4.1 presents the three RADAAR formulae. Asymmetry of other HRT3 parameters including neuroretinal rim area (RA), cup area (CA), cup to disc area ratio (CDAR), were calculated by subtracting the value of the smaller disc from the value of a larger disc for each variable. Difference in disc area was also calculated by subtracting the smaller disc area from the larger disc area. Differences for others variables including the intraocular pressure (IOP), the central corneal thickness (CCT), the clinical estimated DDLS, the Mean Deviation (MD) and the Pattern Standard Deviation (PSD), were calculated in the same way.



Legends : DAs = smaller Disc Area; DAI = larger Disc Area; RAs = Rim Area of smaller Disc Area; RAI = Rim Area of larger Disc Area.

Formulae :  $RADAAR-1 = [1 - (RAs / RAI)] / [1 - (DAs / DAI)]$

$RADAAR-2 = [RAI / DAI] - [RAs / DAs]$

$RADAAR-3 = [RAI / DAI] / [RAs / DAs]$

RADAAR = rim area to disc area asymmetry ratio

Figure 4.1 : Different formulae used to illustrate intereye asymmetry.

### Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS software version 16.0. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ . ANOVA was used to compare the mean values of RADAAR using the different formulae for the four groups. Multiples comparisons were then made using the Tukey post hoc test. In the four diagnosis groups, the differences in RADAAR values between females and males as well as between Africans Caribbeans and Caucasians were assessed by using the Student T-test. Also, to examine the relationship between the magnitude of difference in disc area and the RADAAR values, the sample was divided into quartiles based on disc area difference. The effect of age on asymmetry was examined by dividing the sample into age quartiles. The ANOVA was used to assess significance of differences in RADAAR values between the four age groups. Statistical analyses testing for correlations were performed using Pearson's Correlation test.

## Results

### Study population characteristics

Out of 523 subjects enrolled in the database available for this study, 77 subjects were from the tertiary care glaucoma clinic and 446 subjects were from mobile glaucoma screening clinic session. Ninety five subjects were excluded due to inability to have a good HRT examination. These included subjects in whom HRT exams had not been performed (74) or in whom HRT has been done in only one eye (9 subjects) and subjects with worse HRT image quality (12 subjects). Eight subjects also were excluded due to inability to have a FDT examination leaving 420 subjects for this study.

The diagnostic classification of subjects based both on clinical examination and visual fields of the worse eye included 152 normal, 143 possible glaucoma, 43 probable glaucoma and 82 definitive glaucoma subjects. The characteristics of subjects from the four diagnostic groups are summarized in Table 4.1. There were more females than males. The normal subjects were significantly younger than subjects of the other groups ( $p<0,000$ ). 27% (112 subjects) of the included subjects had a positive family history and 14.5% (61 subjects) had an unreliable FDT tests. 5.7% (24 subjects) of subjects reported cataracts; 2.1% (9 subjects) had retinal disease and 1 subject had Fuchs corneal dystrophy. Intereye difference of most clinical parameters was statistically significant different between the 4 groups of diagnosis

		Normal	Possible glaucoma	Probable glaucoma	Definitive glaucoma	P value
Number of subjects		152	143	43	82	-
Mean age $\pm$ SD (years)		59 $\pm$ 9	63 $\pm$ 10	66 $\pm$ 12	65 $\pm$ 11	<0.000*
Female / Male (%)		63/37	71/29	72/28	55/45	-
Africans-Caribbeans / Caucasians (%)		15/85	14/86	21/79	12/88	-
CCT(OD/OS)	n	139/139	131/131	38/38	76/76	-
	Mean (SD)	551(36)/552(37)	552(38)/554(39)	555(37)/557(34)	545(42)/543(42)	-
Inter eye CCT difference	Mean (SD)	7.6 (7.6)	11.6 (16.9)	8.6 (9.9)	11.2 (15.6)	<0.047*
IOP(OD/OS)	n	139/139	128/128	39/39	78/78	-
	Mean (SD)	15(3)/15(3)	16(4)/16(4)	18(5)/18(5)	26(10)/27(11)	<0.000*/<0.000*
Inter eye IOP difference	Mean (SD)	0.73 (1.1)	0.68 (1.3)	1.1 (2.0)	3.0 (5.0)	<0.000*
DDLS(OD/OS)	n	65/65	91/91	29/29	9/9	-
	Mean (SD)	1.2(1.0)/1.3(1.2)	1.5(1.2)/1.7(1.3)	2.6(1.2)/2.7(1.0)	3.8(1.5)/4.6(1.1)	-
Inter eye DDLS difference	Mean (SD)	0.31 (0.5)	0.49 (0.7)	0.86 (0.91)	1.5 (1.6)	<0.000*
Cup/disc ratio (OD/OS)	n	65/65	91/91	29/29	9/9	-
	Mean (SD)	0.4(0.1)/0.4(0.2)	0.4(0.2)/0.3(0.2)	0.5(0.1)/0.6(0.1)	0.7(0.2)/0.7(0.2)	-
Inter eye Cup/disc ratio difference	Mean (SD)	0.05 (0.16)	0.04 (0.07)	0.10 (0.11)	0.10 (0.06)	<0.057**
MD	n	-	-	8/8	69/69	-
	Mean (SD)	-	-	1.8(1.2)/2.2(1.95)	-7(8)/-7.67(8.18)	-
Inter eye MD difference				-1.6 (0.8)	-5.1 (4.5)	<0.000 <sup>s</sup>
PSD	n	-	-	8/8	69/69	-
	Mean (SD)	-	-	2.78(0.61)/2.59(0.51)	4.86(2.1)/4.47(2.0)	-
Inter eye PSD difference				0.38 (0.2)	1.74 (1.6)	<0.000 <sup>s</sup>
OD = Right eye; OS = Left eye; SD = Standard Deviation; CCT = Central corneal thickness; IOP: Intraocular pressure; DDLS = Disc Damage Likelihood Score; MD = Mean Deviation; PSD = Pattern Standard Deviation. *p value of ANOVA test, statistical significance level at 0.05; ** marginally significant p value of ANOVA test; <sup>s</sup> p value of Student T test, statistical significance level at 0.05.						

Table 4.1 : The study population characteristics.

Table 4.2 displays the mean topography standard deviation which indicates HRT3 image quality and HRT3 data for the study population, including disc area, cup area, rim area and cup-to-disc area. In all diagnostic groups, there was a statistically significant inter eye difference between smaller and larger value of HRT3 parameters. Only rim area value in the glaucoma group did not reach statistical significance. In addition, rim area difference ( $p<0.01$ ), cup area difference ( $p<0.00$ ), and cup to disc area difference ( $p<0.00$ ) were statistically different between groups with increasing difference from normal to glaucoma. Disc area difference was not statistically different between groups.

	Normal			Possible glaucoma			Probable glaucoma			Definitive glaucoma		
	Mean (± SD) 2.5 <sup>th</sup> / 97.5 <sup>th</sup> percentiles			Mean (± SD) 2.5 <sup>th</sup> / 97.5 <sup>th</sup> percentiles			Mean (± SD) 2.5 <sup>th</sup> / 97.5 <sup>th</sup> percentiles			Mean (± SD) 2.5 <sup>th</sup> / 97.5 <sup>th</sup> percentiles		
	Smaller disc N= 152	Larger disc N=152	p	Smaller disc N=143	Larger disc N=143	p	Smaller disc N=43	Larger disc N=43	p	Smaller disc N=82	Larger disc N=82	p
SD HRT3	17.66 (6.4)	17.61 (7.1)		<b>21.22</b> <b>(8.56)</b>	21.09 (7.9)		21.79 (9.3)	20.70 (7.9)		21.84 (9.4)	22.61 (9.0)	
Disc Area (mm <sup>2</sup> )	1.63 (0.38)	1.9 (0.45)	0.00	1.72 (0.42)	1.96 (0.50)	0.00	1.89 (0.38)	2.15 (0.46)	0.00	1.93 (0.43)	2.17 (0.50)	0.00
	0.98 / 2.5	1.07 / 2.87		0.98 / 2.60	1.11 / 3.27		1.02 / 2.84	1.32 / 3.48		1.25 / 2.94	1.46 / 3.52	
Cup Area (mm <sup>2</sup> )	0.34 (0.26)	0.43 (0.33)	0.00	0.42 (0.34)	0.52 (0.43)	0.00	0.60 (0.31)	0.78 (0.32)	0.00	0.84 (0.54)	1.04 (0.60)	0.00
	0.00 / 0.99	0.00 / 1.21		0.00 / 1.28	0.00 / 1.64		0.08 / 1.32	0.06 / 1.56		0.020 / 2.32	0.08 / 2.38	
Rim Area (mm <sup>2</sup> )	1.29 (0.26)	1.43 (0.33)	0.00	1.30 (0.26)	1.44 (0.29)	0.00	1.28 (0.39)	1.37 (0.45)	0.03	1.08 (0.37)	1.13 (0.45)	0.27
	0.85 / 1.95	0.91 / 2.33		0.78 / 1.83	0.92 / 2.13		0.61 / 2.45	0.83 / 3.39		0.40 / 1.76	0.38 / 2.10	
CDAR	0.19 (0.12)	0.22 (0.14)	0.02	0.22 (0.14)	0.24 (0.14)	0.01	0.32 (0.15)	0.31 (0.18)	0.02	0.42 (0.22)	0.46 (0.21)	0.01
	0.00 / 0.47	0.00 / 0.48		0.00 / 0.57	0.00 / 0.54		0.04 / 0.68	0.027 / 0.64		0.01 / 0.81	0.04 / 0.84	
SD = standard deviation; HRT3 = confocal scanning laser ophthalmoscopy (Heidelberg Retina Tomograph 3); SD HRT3 = mean topography standard deviation indicating HRT3 image quality; CDAR = Cup-to-disc area; Student T tests p value = mean difference is significant at the 0.05 level.												

Table 4.2 : Heidelberg Retina Tomograph (HRT3) measurements for the study population.

Figure 4.2 displays the percentage of subjects with optic disc area side differences in our study population. Optic disc side differences of  $0.20 \text{ mm}^2$  or less were found in approximately 60 % of subjects

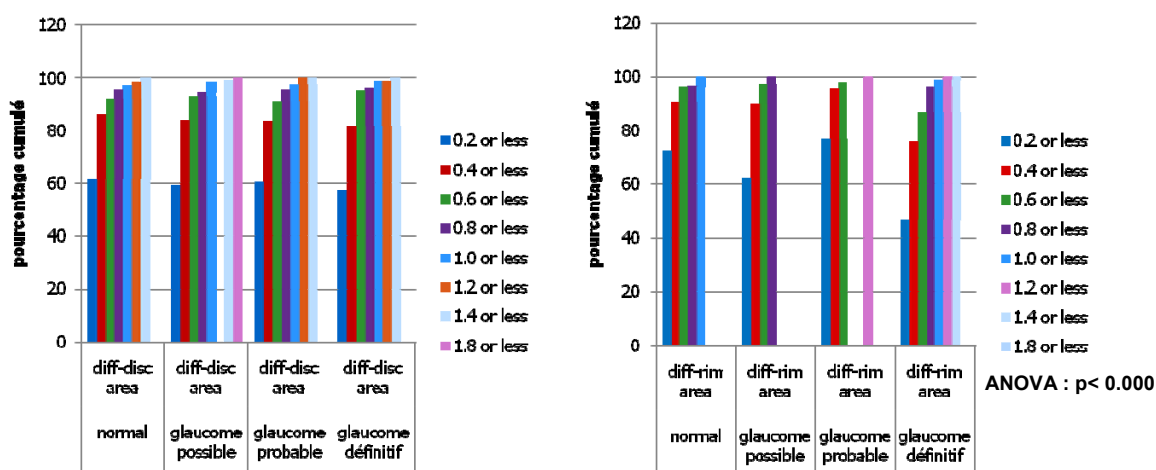
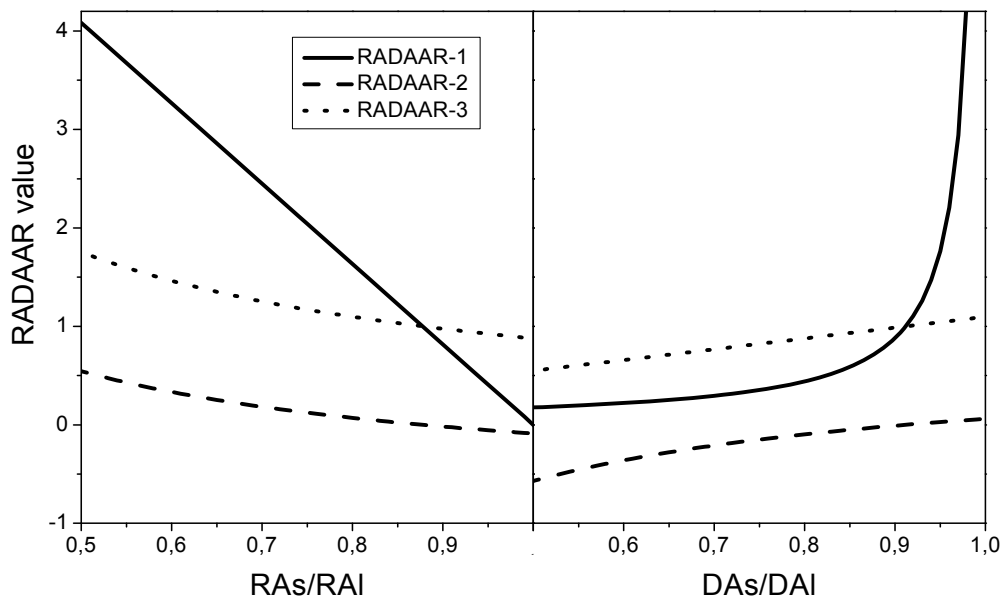


Figure 4.2 : Side differences of optic disc and neuroretinal rim area in study population according to different group of diagnostic.

### Different RADAAR formulae

Figure 4.3 shows the trend of variation of the three different formulae with the variation of the ratio of the neuroretinal rim area and the ratio of the disc area between the two eyes. RADAAR-1 varied more than the RADAAR-2 and RADAAR-3 formulae with the variation of the ratio of the neuroretinal rim area between the two eyes of the same subject. With the ratio of disc area between the two eyes of the same subject, the variation of the three formulae tends to be the same except when the ratio of the smaller disc area to the larger disc area ( $DAs/DAI$ ) exceeded 0.9 where RADAAR-1 curve was exponential.



DAs = smaller Disc Area; DA1 = larger Disc Area; RAs = Rim Area of smaller Disc Area; RA1 = Rim Area of larger Disc Area.

Figure 4.3 : The variation of the three different formulae with the variation of the ratio of the neuroretinal rim area and the ratio of the disc area between the two eyes

### RADAAR and the four different diagnostic groups

Table 4.3 displays mean RADAAR values, 2.5<sup>th</sup> / 97.5<sup>th</sup> percentiles using different RADAAR formulae in the four diagnostic groups. There was a significant difference in central tendency (mean) of RADAAR-1 between the different diagnostic groups. The Tukey post hoc test indicates that this statistically significant difference was between glaucoma and normal subjects (mean difference =  $\pm 3.82$ ,  $p=0.001$ ) as well as between glaucoma and possible glaucoma subjects (mean difference =  $\pm 4.16$ ,  $p=0.000$ ). The variance of RADAAR measures was significantly higher in definitive glaucoma group compared to the other groups (Levene statistic for homogeneity of variance  $p<0.000$ ).

There was a significant difference in central tendency (mean) only for RADAAR-1 between normal males and females (mean respectively  $-0.51 \pm 3.9$ ;  $0.86 \pm 2.7$ ;  $t = -2.5$ ;  $p=0.013$ ). The variance of RADAAR-2 and RADAAR-3 measures was also significantly higher in normal males compared to normal females (Levene statistic for homogeneity of variance  $F=6.9$   $p<0.010$ ,  $F=5.6$   $p<0.019$ ). In definitive glaucoma group, variance of RADAAR-3 values was marginally greater in males than in females (Levene statistic for homogeneity of variance  $F=3.8$   $p=0.05$ ). There was a significant difference in central tendency (mean) in inter eye difference disc area between Africans-Caribbean and Caucasian in the normal, possible glaucoma and probable glaucoma groups ( $t = -3.8$ ;  $p<0.00$ ;  $t = -2.2$ ;  $p<0.04$ ;  $t = -3.27$ ;  $p<0.002$ ). In the normal group, variances of RADAAR-2 and RADAAR-3 values were significantly higher in Africans- Caribbeans compared to Caucasians (Levene statistic for homogeneity of variance  $F=7.69$   $p<0.006$ ;  $F=9.77$   $p<0.02$ ). No significant correlation was found between any RADAAR measure and age in any diagnostic group.



		Normal N=150	Possible glaucoma N=141	Probable Glaucoma N=43	Definitive glaucoma N=80	P value*
RADAAR-1						
Mean (SD)		0.35 (3.29)	0.69 (3.91)	-0.15(3.86)	-3.47(15.05)	0.00
2.5 <sup>th</sup> /97.5 <sup>th</sup> percentiles		-10.48 / 5.04	-11.40 / 7.71	-12.41 / 10.68	-64.40 / 11.87	
Gender	Female/male	0.86(2.7) / -0.51(3.9) <sup>†</sup>	0.78(3.74) / 0.45(4.4)	-0.16(3.9) / -0.11 (4.02)	-4.09(16.2) / -2.7(13.6)	
Race	Africans- Caribbeans / Caucasians	1.08(4.14) / 0.22(3.1)	0.21(3.07)/ 0.77(4.04)	-0.58(1.7)/- 0.03(4.27)	-1.42(2.38)/- 3.76(16.06)	
RADAAR-2						
Mean (SD)		-0.02 (0.09)	-0.02 (0.09)	- 0.04(0.12)	-0.05 (0.17)	0.16
2.5 <sup>th</sup> /97.5 <sup>th</sup> percentiles		-0.28/ 0.20	-0.21 / 0.15	-0.38 / 0.25	-0.52 / 0.31	
Gender	Female/male	-0.02(0.08) / -0.04(0.12) <sup>‡</sup>	-0.02(0.09)/- 0.02(0.08)	-0.04(0.11)/- 0.06(0.14)	-0.06(0.14) / -0.04(0.2)	
Race	Africans- Caribbeans / Caucasians	-0.04(0.14)/- 0.02 (0.08) <sup>‡</sup>	-0.07(0.13) / -0.01(0.08) <sup>†</sup>	-0.14(0.14)/- 0.02(0.10) <sup>†</sup>	-0.09(0.08) / -0.05(0.18)	
RADAAR-3						
Mean (SD)		0.97 (0.12)	0.98 (0.13)	0.96 (0.20)	1.00 (0.61)	0.86
2.5 <sup>th</sup> /97.5 <sup>th</sup> percentiles		0.72 / 1.28	0.69 / 1.29	0.57 / 1.81	0.36 / 1.84	
Gender	Female/male	0.98(0.10)/ 0.96(0.15) <sup>‡</sup>	0.98(0.13)/ 0.98(0.11)	0.97(0.21)/ 0.94(0.19)	0.93(0.25)/ 1.09(0.87) <sup>‡</sup>	
Race	Africans- Caribbeans / Caucasians	0.96(0.18) / 0.98(0.11) <sup>‡</sup>	0.92(0.17) / 0.99 (0.12)	0.83(0.15) / 0.99(0.21) <sup>†</sup>	0.82(0.14) / 1.03(0.64)	
N=Number of subjects; SD = Standard Deviation. * P value of ANOVA test (mean difference is significant at the 0.05 level) <sup>†</sup> Student T test was statistically significant; <sup>‡</sup> Levene statistic for homogeneity of variance was significant.						

Table 4.3 : Heidelberg Retina Tomograph (HRT3) -RADAAR mean value and 2.5<sup>th</sup> / 97.5<sup>th</sup> percentiles using different RADAAR formulas in different diagnostic groups including normal, possible glaucoma, probable glaucoma, and definitive glaucoma measurements for the study population.

The distribution of values for the RADAAR parameters using different formulae follows a bell-shaped distribution. The 2.5<sup>th</sup> / 97.5<sup>th</sup> percentiles limits of normality of the different formulae in the four diagnostic groups are also shown in Table 4.3. In normal subjects, the 2.5<sup>th</sup> and 97.5<sup>th</sup> percentile limits of normality for RADAAR-1, RADAAR-2 and RADAAR-3 were respectively -10,48 and 5,04; -0,28 and 0,20; and 0,72 and 1,28. These results were respectively -64,40 and 11,87; -0,52 and 0,31; and 0,36 and 1,84.in

the definitive glaucoma group. Figure 4.4 shows the distribution of values of RADAAR-1 in normal, possible glaucoma and glaucoma groups illustrating a shift to the left and more variance in subjects with definitive glaucoma

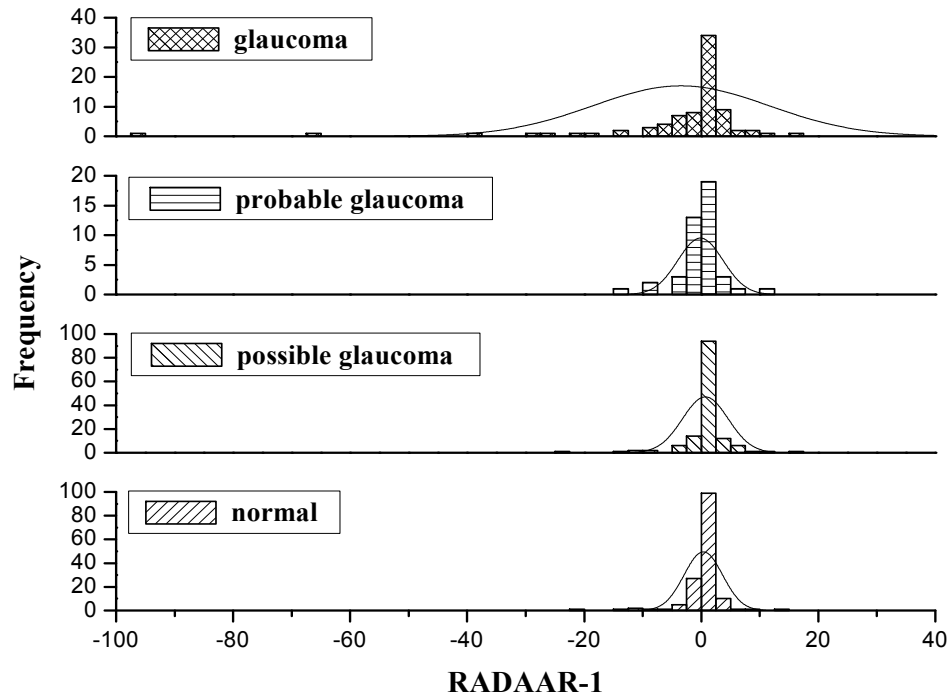


Figure 4.4 : The distribution of RADAAR-1 measurements in normal, possible glaucoma, probable glaucoma and glaucoma groups

When considering clinical variables, we found a statistical significant difference between diagnostic groups (Table 4.1) for inter eye IOP difference ( $F=17.03$ ;  $p<0.000$ ), for IOP of the worse eye ( $F=81.5$ ;  $p<0.00$ ), for inter eye DDLS difference ( $F=15.87$ ;  $p<0.000$ ) and for DDLS of the worse eye ( $F=48.1$ ;  $p<0.000$ ). A correlation was found between the IOP of the worse eye and RADAAR-1 ( $r=-0.120$ ;  $p=0.019$ ) as well as RADAAR-2 ( $r=-0.114$ ;  $p=0.024$ ). Also difference in inter eye IOP significantly correlated with RADAAR-2 ( $r=-0.102$ ;  $p=0.04$ ) especially in definitive glaucoma group ( $r=-0.230$ ,  $p=0.04$ ). The worse DDLS significantly correlated with RADAAR-1 ( $r=-$

0.146;  $p=0.027$ ). A correlation was also found between inter eye MD difference and RADAAR-2 ( $r=0.340$ ,  $p=0.004$ ) and RADAAR-3 ( $r=-0.306$ ,  $p<0.011$ ) as well as MD of the worse eye and RADAAR-3 ( $r=0.27$ ;  $p=0.017$ ).

When considering disc area difference quartiles, we found a statistically significant difference between the 4 disc area difference quartiles groups with RADAAR-1 in probable glaucoma group ( $p<0.00$ ) and in glaucoma group ( $p<0.039$ ). A statistically significant difference was also found between the 4 disc area difference quartiles with RADAAR-2 in the possible glaucoma group ( $p<0.008$ ) and in the probable glaucoma group ( $p<0.029$ ). A statistically significant difference was found between the 4 disc area difference quartile with RADAAR-3 in the possible glaucoma group ( $p<0.007$ ) and in the probable glaucoma group ( $p<0.002$ ). Figure 4.5 displays RADAAR-1 values in relation to the difference in disc area quartiles, in the normal, possible glaucoma and glaucoma groups. The standard deviation of RADAAR-1 values decreases as the disc area increases.

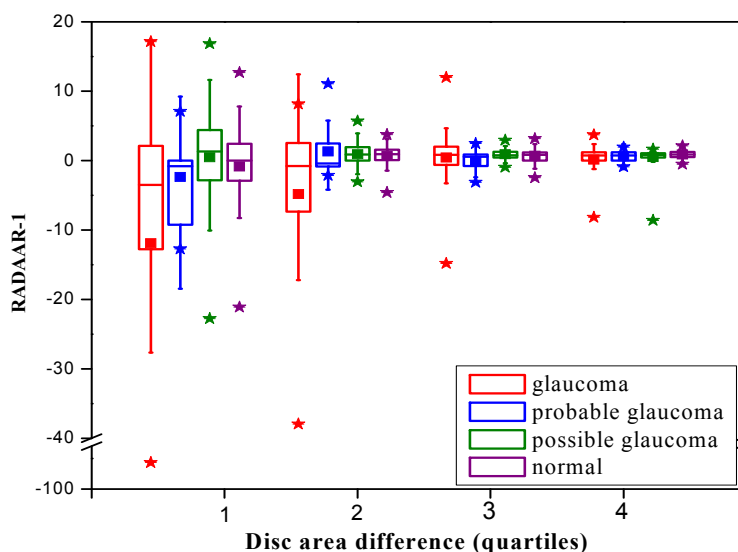


Figure 4.5 : The box plot of RADAAR-1 values in relation to the difference in disc area quartiles, in normal, possible glaucoma, probable glaucoma and glaucoma groups. Disc area difference quartiles varies from 1=small difference in disc area to 4=large difference in disc area.

Many correlations were found between different optic disc asymmetry parameters and RADAAR measurements (

Table 4.4) using different formulae. In all diagnostic groups, the magnitude of the asymmetry of rim area and cup area were positively associated with increasing disc area asymmetry except in normal subjects. A small and negative significant correlation was found between inter eye disc area difference and RADAAR-2 as well as RADAAR-3 in the normal, possible glaucoma and probable glaucoma groups. A positive correlation was found between inter eye disc area difference and RADAAR-1 in the definitive glaucoma group.

	Difference in disc area			
	Normal r (p)	Possible glaucoma r (p)	Probable glaucoma r (p)	Definitive glaucoma r (p)
RA asym.	-0.56 (0.00)	0.42 (0.00)	0.40 (0.008)	0.38 (0.00)
CA asym	0.92 (0.00)	0.68 (0.00)	0.60 (0.00)	0.25 (0.02)
CDAR asym	1 (-)	0.44 (0.00)	0.40 (0.007)	-0.07 (0.55)
Radaar-1	0.10 (0.209)	0.00 (0.998)	0.15 (0.346)	0.22 (0.046)
Radaar-2	-0.26 (0.002)	-0.44 (0.00)	-0.40 (0.007)	0.07 (0.55)
Radaar-3	-0.24 (0.003)	-0.39 (0.00)	-0.33 (0.003)	0.04 (0.725)
RA asym = Rim area asymmetry; CA asym = Cup area asymmetry; CDAR asym = cup to disc area asymmetry; r = Pearson correlation; p = p value of Pearson correlation; *asymmetry = parameter value of larger disc minus parameter value of a smaller disc.				

Table 4.4 : Correlations between difference in disc area and HRT3 asymmetry\* parameters

## Discussion

Although open-angle glaucoma may be bilateral and cause symmetric damage, a meticulous study of the discs will often reveal an asymmetry of the rim to disc ratio especially at an early stage of the disease. A study in an animal model showed that the progression of the disease was often asymmetric between the eyes of individual mice.<sup>198</sup> The tendency toward asymmetrical development of congenital glaucoma was well illustrated by some authors showing unilateral development in about 25% of cases.<sup>197</sup>

The role of asymmetry in early diagnosis of glaucoma is therefore indisputable and in this context, three studies<sup>17, 18, 214</sup> have recently investigated the utility of asymmetry measures in glaucoma diagnosis using HRT. In addition to the potential of reducing the variability of HRT parameters by taking asymmetry into account along with age<sup>211</sup>, gender<sup>212</sup>, disc area<sup>183, 211, 212</sup> and refraction<sup>213</sup> as found in previous studies, our study indicates that Rim Area to Disc Area Asymmetry Ratio (RADAAR) may be useful to distinguish between normal and glaucoma patients. But beyond this, the choice of the method to illustrate asymmetry appears essential. The current study is the first to describe the impact of each formula in the same sample of subjects with different diagnoses.

As observed by Hawker et al.<sup>18</sup>, asymmetry measures by subtracting the value of the right eye from that of the left eye may explain the insensitivity of the measure of asymmetry to detect glaucoma as found in The Blue Mountain Study<sup>195</sup> where only the vertical cup disc ratio was considered. Measuring the asymmetry between the small and large disc ensures a certain consistency of asymmetry that is less susceptible to changes with the optic disc and cup size. In the present study, we have highlighted 3 formulae based on this premise. Harasymowycz et al.<sup>17</sup> suggested the RADAAR-1 formula using a larger disc-smaller disc comparison, based on the fact that rim area increases to a smaller degree than cup area with increases in disc size. It was found that the RADAAR-1

measurements were significantly correlated with IOP and the degree of glaucomatous optic nerve damage in glaucoma patients. In this study however, they did not test the ability of RADAAR-1 to discriminate between normal and glaucomatous eyes.

In the present study, the ranges of results with RADAAR using different formulae were determined for subjects in the different diagnostic categories (Table 4.3). In general, standard deviation (SD) of RADAAR values using different formulae was higher in the group with definitive glaucoma compared to the other groups. The standard deviation was higher with mean RADAAR-1 values compared to mean RADAAR-2 and RADAAR-3 values. RADAAR-1 was able to discriminate between different diagnostic groups. Hawker et al.<sup>18</sup>, in their first paper, chose to compare eyes not on a relative scale, but on an absolute one by subtracting smaller disc parameters from the larger disc parameters arguing that by comparing the results between eyes by division rather than subtraction results in a loss of potentially useful information. In the current study, this formula (RADAAR-2) failed to discriminate between the different diagnostic groups as well as RADAAR-3, a formula used in a later paper.<sup>214</sup>

Hawker et al.<sup>18</sup> found that asymmetry of rim to disc area was not affected by variation in age or gender. In contrast, in our findings, the variance of RADAAR measure tends to be greater in males than in females in normal subjects and marginally in definitive glaucoma subjects. Also in the group of normal subjects, RADAAR-1 measurements were significantly larger in females. These findings suggest a gender difference in optic nerve head asymmetry and further studies are required to confirm this.

The difference in disc area was also significantly greater in Africans-Caribbeans in the normal, possible glaucoma and probable glaucoma groups. The higher variance of RADAAR-2 and RADAAR-3 values in Africans-Caribbeans than in Caucasians, may suggests an ethnic difference in optic head asymmetry. It may also reflect a certain

referral bias, and further studies with a larger proportion of Blacks subjects are needed to confirm these findings.

Also similar to the previous finding of Harasymowycz et al., RADAAR-1 measurement significantly correlated with IOP and DDLS of the worse eye in the present study. The smaller the RADAAR-1 value, the greater was the IOP and DDLS stage of the “worse eye”, thus confirming the correlation of RADAAR-1 with the degree of severity of the disease. The absence of correlation of RADAAR-1 with the difference in IOP and DDLS may be explained by the absence of a great asymmetrical glaucomatous damage in this study population. Also this study included only subjects with diagnosis of primary open angle glaucoma comparing to previous Harasymowycz et al.’s study population which included pseudoexfoliative glaucoma and low tension glaucoma. Correlations were also found between RADAAR-2 and IOP of the worse eye, and a negative correlation was found between RADAAR-2 and inter eye IOP difference, especially in the definitive glaucoma group. RADAAR-3 had significant correlation with MD of the worse eye and inter eye MD difference only in the definitive glaucoma group. Significant differences between diagnostic groups in difference in cup area, rim area, cup to disc area, as well as IOP and DDLS confirm the fact that the degree of glaucomatous damage was different between the diagnostic groups. The absence of statistical significant difference between rim area of the smaller disc and rim area of the larger disc area in the group with definitive glaucoma (Table 4.2) can be explained by the fact that variation in cup area follows the variation in disc area, whereas glaucomatous damage in neuroretinal rim area may be independent of disc area difference.

In this study, and similar to Hawker et al., increasing disc area asymmetry was strongly associated with changes in rim and cup asymmetry in normal, possible glaucoma and probable glaucoma subjects (

Table 4.4). Also, similar to Hawker et al., small and negative correlations were also found between disc area difference and RADAAR-2 and RADAAR-3 measurements in normal, possible glaucoma and probable glaucoma subjects (

Table 4.4). In the group of definitive glaucoma, however changes in cup to disc ratio measurements were not associated with disc area asymmetry. In contrast, Only RADAAR-1 measurements correlated with DA difference in the definitive glaucoma group. RADAAR-1 measurements were more sensitive to the variation of neuroretinal rim ratio (Figure 4.3). The significant association between disc area data transformed as quartiles with RADAAR measurements using the three formulae was found in the possible, probable and definitive glaucoma groups but not in the normal group. Also, RADAAR-2 and RADAAR-3 values increased with increasing disc area difference quartile while RADAAR-1 values decreased with increasing disc area difference quartiles (Figure 4.5). These suggest that RADAAR-1 may detect smaller levels of asymmetry with potential utility at earlier stages of the disease, but needs to be confirmed by further studies. Also, we chose to include the apparent outliers in our study analysis (Figure 4.4 ) as these values were due to both asymmetrical damage on neuroretinal rim area [(RAs/RAI)=0.618 and 0.581] and the closely DA values [(DAs/DAI)=0.993 and 0.988] of the two eyes.

Current study limitations include the accuracy of drawing the HRT contour line, as well as the fact that only one ophthalmologist examined subjects. Only a single FDT exam was done for each eye of each subject with a 14.5% rate of test unreliability due probably in some case by the presence of cataracts, retinopathy and corneal disease. The relatively small number of subjects in the different diagnostic groups, as well as the difference from where they were recruited (normals mostly from screening and glaucomas mostly in a clinic setting) also induce biases.

In conclusion, knowledge of RADAAR distribution in various populations of patients may aid in the clinical diagnosis of asymmetric glaucomatous damage. Despite its poor correlation with different clinical variables, the RADAAR-1 formula seems to best distinguish between different diagnostic groups and may influence the sensitivity and the specificity of HRT3. The stronger correlations between clinical variables, HRT



disc parameters and RADAAR-2 and RADAAR-3 formulae, especially in normal, possible and probable glaucoma subjects, suggest the role of these asymmetry formulae may also influence the specificity of HRT3. Further studies are needed to describe the utility of RADAAR in detecting glaucoma in its various stages.

## ***4.2 Validité de détecter des dommages dus au glaucome dans le nerf optique en utilisant le RADAAR.***

### **4.2.1 Rappel et mise en contexte**

Dans le manuscrit précédent, nous ressortons entre autre que le RADAAR-1 semble être plus en mesure de distinguer les différents groupes de diagnostic entre eux. Nous savons aussi la distribution des valeurs des différentes formules dans les différents groupes de diagnostic. Cela permet d'avoir une idée sur les valeurs de la normalité de ces différentes formules. Il nous paraît donc judicieux d'évaluer la validité de cette mesure en tant que test pour détecter l'atteinte glaucomateuse dans le nerf optique.

#### 4.2.2 MANUSCRIT 2

### **The Validity of Detecting Glaucomatous Optic Nerve Damage using Rim Area to Disc area Asymmetry Ratio (RADAAR).**

**Alvine A. Kamdeu Fansi, MD, MScA<sup>1</sup>; Hélène Boisjoly, MPH, MD<sup>1</sup>; Miguel Chagnon PhD<sup>2</sup>; Paul J. Harasymowycz, MSc, MD<sup>1,3</sup>.**

1. Department of Ophthalmology, Centre de Recherche de l' Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal, Canada.
2. Department of Statistics, Université de Montréal, Canada.
3. Montreal Glaucoma Institute, Montreal, Canada

#### **Correspondence:**

Paul Harasymowycz, MD: Aisle F, Pavillion Maisonneuve, Maisonneuve-Rosemont Hospital, 5415 bld. Assomption, Montreal, Quebec, Canada. H1T-2M4

**Short title:** Detection of glaucoma with RADAAR

**Key words:** RADAAR, open angle glaucoma, HRT3, optic nerve head.

**Funding:** The following study was funded by grants from the Fonds de Recherche en Ophtalmologie de l'Université de Montréal (FROUM), Pfizer Canada, Glaucoma Research Society of Canada (GRSC) and Foundation du glaucome du Québec.

**Manuscrit soumis le 30 juin 2009 au Journal of Glaucoma**

## Résumé

**Objectif :** Comparer la validité de détecter le glaucome à angle ouvert en utilisant trois différentes formules de l'asymétrie du rapport de la surface de l'anneau neurorétinien sur la surface de la papille optique ou Rim Area to Disc Area Asymmetry Ratio (RADAAR)

**Méthodes :** Dans cette étude observationnelle et transversale, chaque sujet a subi un examen ophtalmologique, un champ visuel avec la périmétrie à doublage de fréquence (FDT) et la microscopie confocale à balayage laser (HRT). Sur la base des résultats de l'examen ophtalmologique et du champ visuel (FDT), les participants ont été classés en 4 catégories en fonction de l'œil le plus atteint: normal, glaucome possible, glaucome probable et glaucome définitif. Trois différents groupes de référence ou 'gold standard' ont été définis. L'asymétrie du rapport de la surface de l'anneau neurorétinien sur la surface de la papille optique a été calculée sur la base des paramètres stéréométriques du HRT3 en utilisant les formules mathématiques déjà été proposées et appelées RADAAR-1, RADAAR-2 et RADAAR-3. **Principales mesures de résultats :** La sensibilité et la spécificité ainsi que les courbes Receiver Operating Characteristics (ROC) et l'aire sous la courbe ROC (AUROC) du RADAAR-1,-2 et -3.

**Résultats :** Dépendamment des groupes de référence, le meilleur compromis en termes de spécificité et de sensibilité pour les trois formules du RADAAR a été trouvé au 5e / 95e percentiles avec des sensibilités qui varient de 14.8% à 37.5% et des spécificités variant de 88% à 91.4%. Les résultats de ces trois différentes formules sont relativement proches. Le RADAAR-3 a une sensibilité variant de 18.2% à 37.5% et une spécificité variant de 90.7% à 91.3% et une plus grande courbe AUROC (entre 0.579 et 0.676). Avec le RADAAR-2 et 3 trois formules, la spécificité était plus élevée chez les femmes que chez les hommes ( $p < 0.002$ ,  $p < 0.015$ ).

**Conclusion :** Les tests de RADAAR détecte le glaucome avec une faible sensibilité et une spécificité élevée avec le RADAAR-3 offrant une meilleure performance. Tous ces résultats restent à être confirmés par des études futures.

## Abstract

**Purpose:** To compare the validity of detecting glaucomatous optic nerve damage using three different Rim Area to Disc Area Asymmetry Ratio (RADAAR) formulae.

**Methods:** In this observational, cross-sectional study, each subject underwent ophthalmic examination, visual field testing using frequency doubling perimetry (FDT), and confocal scanning laser ophthalmoscopy (Heidelberg Retina Tomograph (HRT)). Based on the ophthalmological examination and FDT results, subjects were classified into 4 categories according to the worse eye: normal, possible glaucoma, probable glaucoma and definitive glaucoma. Three different gold standard or reference groups were defined. Inter eye optic disc and rim asymmetries were calculated based on the stereometric HRT3 values using different mathematical formulae known as RADAAR-1-3, which have previously been published. **Main outcome measures:** Sensitivity and specificity as well as Receiver Operating Characteristics (ROC) curves with area under the ROC (AUROC) curves of RADAAR-1-3.

**Results:** Depending on the reference group, sensitivities and specificities of RADAAR measures varied from 14.8% to 37.5% and specificities from 88% to 91.4%. Although the results of the three formulae were similar, RADAAR-3 seemed to have the best performance with sensitivity varying between 18.2% and 37.5 %, specificity between 90.7% and 91.3%, and a larger AUROC curve (0.579 - 0.676). With RADAAR 2 and 3, specificity was higher in females than in males ( $p < 0.002$ ,  $p < 0.015$ ).

**Conclusion:** RADAAR detects glaucoma with low sensitivity and high specificity, with RADAAR 3 displaying the best performance. Further studies are needed to determine the validity of RADAAR in detecting asymmetric glaucoma damage in various populations.

## Introduction

Early diagnosis and management of glaucoma is the key to prevention of blindness due to glaucoma. Knowing that optic disc changes usually precede detectable visual field loss<sup>9-12</sup>, imaging devices such as confocal scanning laser ophthalmoscope (Heidelberg Retina Tomograph, HRT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) are now used to evaluate optic discs.

The HRT produces a composite image of the optic nerve composed of thirty-two coronal sections, allowing a three-dimensional view of the optic nerve and quantification of various structural parameters. The neuroretinal rim asymmetry is an important factor in diagnosing glaucoma. And it has been found to be superior to the cup to disc ratio for glaucoma diagnosis.<sup>15, 16</sup> Another parameter has recently been described namely Rim Area to Disc Area Asymmetry Ratio (RADAAR). By comparing the two eyes of each subject, asymmetry take into account inter individual measures variation. Moreover RADAAR seems to describe normality with consistency and it correlates significantly with intraocular pressure and degree of the severity of glaucomatous optic nerve damage in patients with glaucoma.<sup>17, 18</sup> Only one study had investigated the performance of RADAAR to detect glaucoma and it found that RADAAR had a sensitivity of 55.6% and a specificity of 95.1% to detect glaucoma.<sup>214</sup> Harasymowycz et al.<sup>17</sup> and Hawker et al.<sup>18,</sup><sup>214</sup> used different formulas to express intereye asymmetry. Given that the choice of the method for calculating asymmetry is trivial and that there is no consensus yet, the present study aims to evaluate and compare the validity of those three formulas namely RADAAR-1, RADAAR-2 and RADAAR-3 to detect glaucoma.

## **Methods**

### **Study participants**

This was a cross sectional study. Study participants were recruited from a tertiary glaucoma clinic at Maisonneuve Rosemont hospital as well as from mobile glaucoma screening clinic sessions (GSCS) organized at different centers in Montreal, Canada. The study was approved by the ethics board of Maisonneuve Rosemont hospital; written, informed consent was obtained from all participants and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Inclusion and exclusion criteria for subjects from the GSCS have been previously published.<sup>156</sup> In summary only those who fulfilled 1 or more of the following criteria of high risk for development of open-angle glaucoma, were included: (1) Caribbean or African descent, (2) older than 50 years of age, (3) positive family history for open-angle glaucoma, or a combination thereof. The exclusion criterion was inability to perform an HRT or an ophthalmologic examination, or not meeting the high-risk definition.

### **Intervention**

Participants underwent a standard ophthalmological examination, frequency doubling technology (FDT, Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA) perimetry and HRT imaging (HRT, version II, Heidelberg Engineering Inc, Vista, CA). The ophthalmic examination was performed by the same glaucoma specialist (PJH). It included visual acuity testing, intraocular pressure measurement by Goldmann applanation tonometry, gonioscopy, as well as slit lamp and dilated fundoscopic examination with a 78 D lens. Glaucomatous optic nerve damage was documented using vertical cup/disc ratio and the Disc Damage Likelihood Scale (DDLS).<sup>122</sup> Based on the optic nerve and retinal nerve fiber layer observation, individual eyes were first classified as being normal, glaucoma suspect, or glaucoma.

Participants, then, underwent FDT perimetry using the FDT screening C-20 program or the 24-2 FDT threshold program. The test was explained to each participant. Both eyes were tested according to the instrument protocol. Testing was performed in a dark room. The screening results are displayed with four qualitative loss classifications ('within normal limits', 'mild relative loss', 'moderate relative loss', and 'severe loss') based on age-related normative references. For the 24-2 program and Swedish Interactive Thresholding Algorithm of the Humphrey Field, the output data included mainly the number and the location of defects, the glaucoma hemifield test GHT (within normal limits, borderline or outside normal limits), the pattern standard deviation (PSD) and the mean deviation (MD). Abnormal FDT included at least 2 adjacent points of mild relative loss in C-20-5 algorithm or glaucoma hemifield test (GHT) outside normal limits or borderline in 24-2 FDT Threshold. The visual field test reliability was noted. To be reliable a visual field with FDT must have less than 33% false positives, less than 33% false negatives and less than 33% fixation losses.

Finally, all participants had HRT II (Version 2.0 software) examination which was done by a trained ophthalmic photographer who drew the optic disc contour line. Details of this technique have been published.<sup>220, 221</sup> The scanner focus was adjusted according to patient refraction to obtain the best image. Image was of good or acceptable quality if the topography standard deviation value was inferior to 40 as defined by the manufacturer. All HRT II data measures were exported to the HRT3 software (Version 3.0), the newer version of the HRT. The results obtained with the HRT II program were reprocessed with HRT3. The Moorfields regression analysis (MRA), one of method of HRT-III software analysis, uses an algorithm to compare measured optic nerve parameters to a normative enlarged ethnic-specific database. The MRA classifies eyes as within normal limits (WNL), borderline (BL) and out of normal limits (ONL). The HRT3 software displays stereometrics parameters including Disc Area, Cup Area, Rim Area, Cup to Disc Area Ratio, Rim to Disc Area Ratio, Cup Shape Measure (CSM), Height Variation Contour (HVC) and Mean Retinal Nerve Fiber Layer Thickness (MRNFLT).

### Diagnostic classification and reference groups

The results of the ophthalmic examination and FDT were combined to classify eyes into four diagnostic categories (Table 4.5). When eye of subject were classified differently, subjects were classified based on the worse eye.

Diagnostic groups	Examination Results	
	Ophthalmic Examination	FDT Result
Normal (A)	Normal	Normal
Possible glaucoma (B)	Normal	Abnormal
	Glaucoma suspect	Normal
Probable Glaucoma (C)	Glaucoma suspect	Abnormal
	Glaucoma	Normal
Definitive glaucoma (D)	Glaucoma	Abnormal

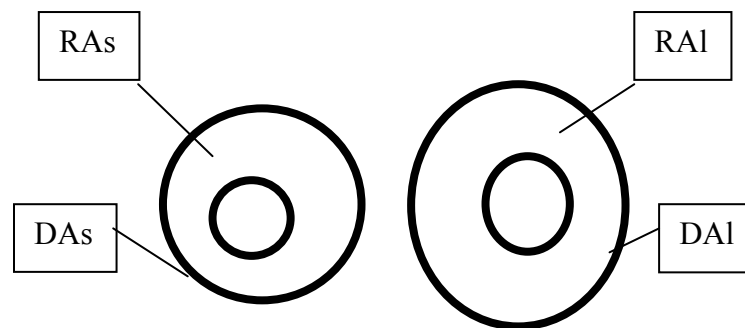
Table 4.5 : Classification by diagnostic groups.

Based on the clinical reality which takes into account the uncertainty of the glaucoma suspect group which here includes with possible glaucoma and probable glaucoma subjects (B,C), different reference group scenarios were tested. Reference 1 (ref 1) was the scenario where possible and probable glaucomas (B,C) were grouped with normal (A), reference 2 (ref 2) was the scenario where probable glaucoma (C) were grouped with definitive glaucoma (D), and finally reference 3 (ref 3) where possible and probable glaucomas (B,C) were grouped with definitive glaucoma (D).



### Methods of calculation of RADAAR

RADAAR values were calculated based on global stereometric HRT3 values using different formulae including Harasymowycz et al.<sup>17</sup> (RADAAR-1), Hawker et al.<sup>18, 214</sup> (RADAAR-2 and RADAAR-3). RADAAR-1 was calculated as a relative difference of rim and disc areas between eyes (absolute value of [ONE minus RA of smaller DA divided by RA of larger DA; this all divided by ONE minus smaller DA divided by larger DA]). RADAAR-2 was calculated by subtracting the value of rim to disc area ratio of the smaller disc from the value of rim to disc area ratio of the larger disc. RADAAR-3 was calculated by dividing the previous two values.



Legends : DAs = smaller Disc Area; DAI = larger Disc Area; RAs = Rim Area of smaller Disc Area; RAI = Rim Area of larger Disc Area.

Formulae : RADAAR-1 =  $[1 - (RAs / RAI)] / [1 - (DAs / DAI)]$

RADAAR-2 =  $[RAI / DAI] - [RAs / DAs]$

RADAAR-3 =  $[RAI / DAI] / [RAs / DAs]$

RADAAR = rim area to disc area asymmetry ratio

Figure 4.1. Different formulae used to illustrate intereye asymmetry

RADAAR between the 5<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> percentiles of normality was defined as “within normal limits (WNL),” between the 0.5<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> or 95<sup>th</sup> and 99.5<sup>th</sup> was defined as “borderline (BL),” and outside of the 0.5<sup>th</sup> or 99.5<sup>th</sup> percentiles was defined as

“outside normal limits (ONL).” The measures of 5<sup>th</sup> / 95<sup>th</sup> percentiles, 2.5<sup>th</sup> / 97.5<sup>th</sup> percentiles and 0.5<sup>th</sup> / 99.5<sup>th</sup> percentiles using different RADAAR formulas in different groups of diagnosis were previously described (see page 103).

### **Outcome measures**

Sensitivities and specificities of RADAAR-1, RADAAR-2 and RADAAR-3 were calculated using 4 different reference group definitions and the area under the receiver operator characteristic (ROC) curves were calculated. For the latter the absolute value of the difference between each measure of RADAAR and its average in the group of normal subjects was used. This was done based on the fact that the further one is from the mean RADAAR value, the more likely that value represents abnormality. Kappa inter-formula agreement was also calculated between the three different formulae.

Data analysis was performed using SPSS software version 16.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) for each subject. Statistical significance was assumed at the  $P < 0.05$  level. The k coefficient interpretation was documented using Landis and Koch's interpretation where k between 0.01 and 0.2 represents slight agreement; between 0.21 and 0.40, fair agreement; between 0.41 and 0.60, moderate agreement; between 0.61 and 0.8, substantial agreement; more than 0.80, excellent agreement. The performance parameters of diagnostic tests were calculated as follows: sensitivity = [true positives/(true positives + false negatives)], specificity = [true negatives/(true negatives + false positives)].

## Results

### Study population characteristics

The characteristics of the study population were previously described and are summarized in Table 4.6. The diagnostic classification of subjects based on both clinical examination and the visual fields of the worse eye included 152 normal, 143 possible glaucoma, 43 probable glaucoma and 82 definitive glaucoma subjects. 14.5% (61 subjects) of the included subjects had an unreliable FDT tests. There were more females and more Caucasians in the study population. 27% (112 subjects) of the included subjects had a positive family history and 14.5% (61 subjects) had an unreliable FDT tests. 5.7% (24 subjects) of subjects reported cataracts; 2.1% (9 subjects) had retinal disease and 1 subject had Fuchs corneal dystrophy.

	Normal	Possible glaucoma	Probable glaucoma	Definitive glaucoma
Number of subjects	152	143	43	82
Mean age $\pm$ SD (years)	59 $\pm$ 9	63 $\pm$ 10	66 $\pm$ 12	65 $\pm$ 11
Female / Male (%)	63/37	71/29	72/28	55/45
Afro-Caribbeans / Caucasians (%)	15/85	14/86	21/79	12/88
Mean IOP(SD) (OD/OS)	15(3)/15(3)	16(4)/16(4)	18(5)/18(5)	26(10)/27(11)
OD = Right eye; OS = Left eye; SD = Standard Deviation; IOP: Intraocular pressure.				

Table 4.6 : Summary of the study population characteristics.

### RADAAR characteristics by diagnosis groups

The characteristics of RADAARs -1, -2 and -3 data in this population were previously described. Briefly, there was a significant difference in mean RADAAR-1 values between the different diagnostic groups ( $p < 0.00$ ) and between gender in the group of normal subjects ( $p = 0.00$ ). No significant correlation was found between any RADAAR calculation measurement and age in any diagnosis group. Small negative

higher significant correlations were found in inter eye disc area difference and RADAAR-2 or RADAAR-3 normal, possible glaucoma and probable glaucoma subjects ( $r$  varies between -0.26 and -0.44,  $p < 0.00$ ). Positive correlation was found in inter eye disc area difference and RADAAR-1 in the definitive glaucoma group ( $r=0.22$ ,  $p=0.046$ ). A correlation was found between the IOP of the worse eye and RADAAR-1 ( $r=-0.120$ ;  $p=0.019$ ) as well as RADAAR-2 ( $r=-0.114$ ;  $p=0.024$ ). Also difference in inter eye IOP and inter eye MD significantly correlated with RADAAR-2 ( $r=-0.102$ ,  $p=0.04$ ;  $r=0.340$ ,  $p=0.004$  respectively). At last, a significant correlation was found between RADAAR-3 and MD of the worse eye ( $r=0.27$ ;  $p<0.011$ ) as well as inter eye MD difference ( $r=-0.306$ ,  $p<0.011$ ).

### **Validity of RADAAR in diagnosing glaucoma**

Table 4.7 and 4.8 display sensitivities, specificities, and the area under the receiver operating curve (AuROC) of RADAAR using the three formulas by different reference group definition. When moving from the reference group1 to reference group3, sensitivity of the three RADAAR formulas decreased while specificity increased as expected. While moving from the 5<sup>th</sup> / 95<sup>th</sup> percentiles to the 0.5<sup>th</sup> / 99.5<sup>th</sup> percentiles sensitivities decreased while specificities increased. RADAAR-2 was more specific than RADAAR-1 and RADAAR-3. RADAAR-3 appears more sensitive than RADAAR-1 and RADAAR-2. The best compromise on performance of RADAAR measures was found at 5<sup>th</sup> / 95<sup>th</sup> percentiles with sensitivity varies between 14.8% and 37.5% and specificity between 88% and 91.4%. Figure 4.6 displays the Receiver operating characteristic (ROC) curves of different RADAAR formulae. RADAAR-3 had a larger AUROC curve varying between 0.579 and 0.676 (

Table 4.8).

	Referencegroup1 (ABC vs D)		Reference group2 (AB vs CD)		Reference group3 (A vs BCD)	
	Se 95%CI	Sp 95%CI	Se 95%CI	Sp 95%CI	Se 95%CI	Sp 95%CI
RADAAR-1						
5 <sup>th</sup> /95 <sup>th</sup> perc.	32.5 22.7 – 44.0	88 83.9 – 91.2	26 18.7 – 34.8	88.3 83.9 – 91.7	19.7 15.2 – 25.1	90.7 84.5 – 94.6
2.5 <sup>th</sup> /97.5 <sup>th</sup> perc.	18.8 11.2 – 29.3	93.4 90.0- 95.7	14.6 0.09-0.22	93.5 0.90-0.96	11.7 8.2 – 16.4	96 91.1 - 98.4
0.5 <sup>th</sup> /99.5 <sup>th</sup> perc.	7.5 3.1 – 16.2	99.4 97.6 – 99.9	4.9 2.0 - 10.8	99.3 97.3 – 99.9	3 1.4 – 6.1	100 96.9 - 100
RADAAR-2						
5 <sup>th</sup> /95 <sup>th</sup> perc.	27.5 18.4 – 38.8	91 87.3 – 93.8	22 15.2 – 30.5	91.4 87.4 – 94.2	14.8 10.8 – 19.8	91.3 85.3 – 95.1
2.5 <sup>th</sup> /97.5 <sup>th</sup> perc.	12.5 6.5 – 22.2	97 94.4 – 98.5	10.6 6 – 17.7	97.6 94.9 – 98.9	5.7 3.3 – 9.4	96.7 92 – 98.8
0.5 <sup>th</sup> /99.5 <sup>th</sup> perc.	10 4.7 – 19.3	98.5 96.3 – 99.4	8.9 4.8 – 15.8	99.3 97.3 – 99.9	4.9 2.7 – 8.5	100 96.9 - 100
RADAAR-3						
5 <sup>th</sup> /95 <sup>th</sup> perc.	37.5 27.1 – 49.1	90.7 86.9 – 93.5	29.3 21.6 – 38.3	91.4 87.4 – 94.2	18.2 13.8 – 23.5	91.3 85.3 – 95.1
2.5 <sup>th</sup> /97.5 <sup>th</sup> perc.	30 20.5 – 41.4	94.9 91.8 – 96.9	22.8 15.9 – 31.4	95.5 92.3 – 97.5	13.3 9.5 – 18.1	96 91.1 – 98.4
0.5 <sup>th</sup> /99.5 <sup>th</sup> perc.	20 12.2 – 30.7	98.5 96.3 – 99.5	14.6 9.1-22.4	99 96.8 – 99.7	8 5.1 – 12.1	100 96.9 - 100

Table 4.7 : Sensitivity (Se), Specificity (Sp) of Heidelberg Retina Tomograph 3 – RADAAR using the three formulas by reference group according to different cut-off (percentiles) measures.

	Referencegroup1 (ABC vs D)	Reference group2 (AB vs CD)	Reference group3 (A vs BCD)
	AuROC 95%CI	AuROC 95%CI	AuROC 95%CI
RADAAR-1	0.646 0.573 – 0.718	0.625 0.564 – 0.685	0.565 0.509 – 0.620
RADAAR-2	0.603 0.527 – 0.680	0.593 0.530 – 0.657	0.552 0.494 – 0.609
RADAAR-3	0.676 0.602 – 0.750	0.653 0.591 – 0.715	0.579 0.523 – 0.635

Table 4.8 : The area under the receiver operating curve (AuROC) of Heidelberg Retina Tomograph 3 –RADAAR using the three formulas by reference groups

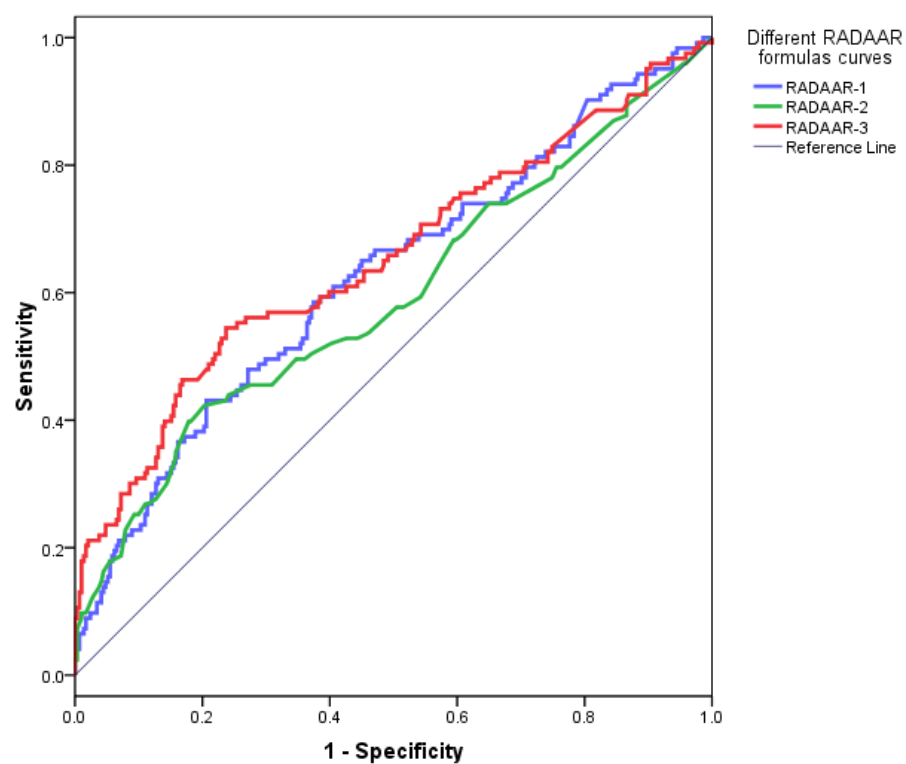


Figure 4.6 : The Receiver operating characteristic (ROC) curves of Heidelberg Retina Tomograph 3 –RADAAR using the three formulas according to reference group 2.

The Kappa coefficient of agreement between RADAAR-1 and RADAAR-2 formulas at 5<sup>th</sup> / 95<sup>th</sup> percentiles 2.5<sup>th</sup> / 97.5<sup>th</sup> percentiles and 0.5<sup>th</sup> / 99.5<sup>th</sup> percentiles were 0.349, 0.195 and 0.268 respectively. There were 0.414, 0.377 and 0.184 between RADAAR-1 and RADAAR-3; and 0.826, 0.632 and 0.572 between RADAAR-2 and RADAAR-3.

The RADAAR classification of obtained measurements as either within normal limits (WNL), borderline (BL) or outside normal limits (ONL) is detailed in Table 4.9 by gender and ethnic groups. Between 78.2 and 82.4 % of males and between 85.9 and 90.7 % of females were called 'Within normal limits'. This trend to a higher specificity and decrease sensitivity in females was significant with RADAAR-2 and RADAAR-3 (Pearson  $X^2 = 8.8$ ; ddl=2; p=0.002; Pearson  $X^2 = 8.7$  ddl=2; p=0.015). This tendency was maintained from normal to definitive glaucoma subjects.

For ethnicity, in overall study population Caucasian subjects had higher specificities than Africans-Caribbeans (Pearson  $X^2 = 4.1$ ; 11.3 ddl=2,2; p= 0.04; 0.003 for RADAAR -2, -3 respectively) except with RADAAR-1 (Pearson  $X^2 = 1.42$ ; ddl=2; p=0.491) . When considering the different diagnostic groups, this trend was present in the definitive glaucoma group where the percentage of subjects within normals limits was higher in Caucasians than in the Africans- Caribbeans (between 93% and 94.2 % for Caucasians and between 72.7% and 77.3 % for Africans-Caribbeans ) (Pearson  $X^2 = 6.2$ ; 4.1; 11.3 ddl=1,2,2; p=0.01; 0.04; 0.003 for RADAAR-1, -2, -3 respectively) while in the normal group the pourcentage of subject within normals limits was higher in Africans-Caribbean than in Caucasians (between 70% and 90 % for Africans-Caribbeans and between 61.4 and 71.4 % for Caucasians). The proportion of normal subjects classified by RADAAR measurements as normals among African-Caribbean was higher than among Caucasians, and therefore resulting in a trend towards higher specificity in the

former group. Similarly in the group with definitive glaucoma, the proportion of normal subjects classified by the RADAAR measurements among African-Caribbean was smaller than among Caucasians and resulted in a higher sensitivity in the Africans-Caribbean group.

		Gender			Ethnic	
		Female N (%)	Male N (%)		Caucasian N (%)	Afro-Caribbean N (%)
RADAAR-1						
	WNL	231 (85.9)	117 (80.7)		296 (83.9)	52 (85.2)
	BL	33 (12.3)	25 (17.2)		49 (13.9)	9 (14.8)
	ONL	5 (1.9)	3 (2.1)		8 (2.3)	0 (0)
RADAAR-2						
	WNL	244 (90.7)	118 (82.4)		313 (88.7)	49 (80.3)
	BL	17 (6.3)	22 (15.2)		31 (8.8)	8 (13.1)
	ONL	8 (3)	8 (3.4)		9 (2.5)	4 (6.6)
RADAAR-3						
	WNL	239 (88.8)	114 (78.2)		307 (87)	46 (75.4)
	BL	18 (6.7)	22 (15.2)		27 (7.6)	13 (21.3)
	ONL	12 (4.5)	9 (6.2)		19 (5.4)	2 (3.3)

Table 4.9 : The RADAAR classification measurements by gender and ethnic groups. RADAAR between the 5<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> percentiles of normality was defined as “within normal limits (WNL),” between the 0.5<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> or 95<sup>th</sup> and 99.5<sup>th</sup> was defined as “borderline (BL),” and outside of the 0.5<sup>th</sup> or 99.5<sup>th</sup> percentiles was defined as “outside normal limits (ONL).”



## Discussion

Our study indicates that rim/disc area asymmetry ratio (RADAAR) can detect optic nerve damage by glaucoma with sensitivities at 5<sup>th</sup> / 95<sup>th</sup> percentiles varying from 14.8% to 37.5% and specificities from 88% to 91.4%. RADAAR-3 had the best sensitivity of 37.5 % and specificity of 91.4% to discriminate glaucoma and normal subjects. At 0.5<sup>th</sup> / 99.5<sup>th</sup> percentile sensitivity decreased to 30% while specificity increased to the 96%. For screening purposes Reference group 2 is the best scenario to take into account all the probable and definitive glaucoma cases. In this scenario, RADAAR-3 at 5<sup>th</sup> / 95<sup>th</sup> percentiles had a sensitivity of 29.3% and a specificity of 91.4%. RADAAR-3 was the same formula used by Hawker et al.<sup>214</sup> in their study in which they found a sensitivity of 80% and specificity of 78.5% at the 95% limit of normality while at the 99% limit specificity rose to 95.1% with a lower sensitivity of 55.6%. This relative low sensitivity and specificity found in our study is explained both by the different reference group used and the sample size.

The ideal reference group correlates structural (optic nerve head) and functional (visual field) damage. This was done in our study but the optic nerve head exam was performed by one glaucoma specialist and documented using the Disc Damage Likelihood Scale (DDLS). The DDLS has been shown to have an area under the curve of 0.95 for perimetric glaucoma.<sup>222</sup> We used FDT perimetry as Frequency-doubling technology has been reported to be a good predictor of future standard automated perimetry visual field defects.<sup>115, 223, 224</sup> We considered 2 or more adjacent squares of relative loss as abnormal using the C-20-5. This definition is associated with a specificity of 85% and a sensitivity of 66.7% for glaucoma.<sup>225</sup> Therefore, by using this cutoff, the prevalence of possible, probable or definitive glaucoma may have been underestimated or over estimated in case of great number of false positive rate. Hawker et al.<sup>214</sup> chose to define glaucoma based on visual fields because of the problem of disagreement in

classifying optic nerve heads clinically.<sup>226, 227</sup> Additionally, they take into account only two groups of diagnostic (normal and glaucoma). In our study, we chose to integrate glaucoma suspect groups, including possible and probable glaucoma diagnostic in order to reflect clinical reality which has been taken into account in our analysis.

Although by looking at central tendency, RADAAR-1 best discriminates between the different diagnostic groups of diagnosis, in regard to different reference groups, RADAAR-3 had a best compromise on performance as confirming by its slightly greater AuROC. In addition the high Kappa coefficient agreement between RADAAR-2 and RADAAR-3 suggested a close relationship between those two rim/disc area asymmetry formulae. As found by Hawker et al.,<sup>214</sup> in all diagnosis groups, no correlation was found between any RADAAR value and age. Additionally, comparing to their findings, the variance of RADAAR measures was significantly higher in definitive glaucoma group comparing with other groups. In this study we chose to take into account only the global sector measure obtained from HRT imaging as it had previously showed that it constitutes one of the accurate discriminating sectors.<sup>214</sup> But as suggested by some authors, further research is required to determine the best combination of sectors to optimize the RADAAR performance in terms of specificity and sensitivity. Our study found that RADAAR may have greater sensitivity in males than in females as also found by Hawker et al.<sup>214</sup> Additionally, RADAAR seems to well perform in Africans-Caribbeans than in Caucasian groups and this need to be confirmed by others studies.

Study limitation included the small sample size of our study population. More subjects in a larger data base may help to clarify certain questions. Only one ophthalmologist examined all subjects which may probably introduce a classification bias. Only one FDT exam was done for each eye of each subject with 14.5% of unreliability test in our study population. At last HRT accuracy of the contour line constitutes other limitation.

In conclusion, RADAAR detects glaucoma with low sensitivity and high specificity, with RADAAR 3 displaying the best performance. Further studies are needed to determine the validity of RADAAR in detecting asymmetric glaucoma damage in various populations.

### ***4.3 Utilité de combiner le RADAAR au Moorfields Regression Analysis (MRA) pour le dépistage du glaucome dans des populations à haut risque de développer le glaucome.***

#### **4.3.1 Rappel et mise en contexte**

A la section précédente, nous avons admis que les tests du RADAAR sont moins sensibles et plus spécifiques et qu'il serait judicieux de les associer à d'autres tests pour optimiser leur performance. En outre, bien que les validités de ces tests utilisant les trois différentes formules s'équivaillent relativement, la validité du test en utilisant la formule nommée RADAAR-3 est supérieure aux autres formules testées. Il nous semble assez pertinent de le tester dans un contexte de dépistage où compte tenu de son degré de performance, nous l'avons associé avec les outils de diagnostic déjà préexistants tel que le Moorfields Regression Analysis. Nous voulons ainsi déterminer si cela pourrait avoir un impact sur le diagnostic de glaucome généré par le HRT3.

#### 4.3.2 MANUSCRIT 3

### **Combining Rim Area to Disc Area Asymmetry Ratio (RADAAR) and Moorfields Regression Analysis (MRA) of HRT3 for Screening for Glaucoma in High Risk Populations.**

**Alvine A. Kamdeu Fansi, MD, MScA<sup>1</sup>; Hélène Boisjoly, MPH, MD<sup>1</sup>; Miguel Chagnon PhD<sup>2</sup>; Paul J. Harasymowycz, MSc, MD<sup>1,3</sup>.**

1. Department of Ophthalmology, Centre de Recherche de l' Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal, Canada.
2. Department of Statistics, Université de Montréal, Canada.
3. Montreal Glaucoma Institute, Montreal, Canada

#### **Correspondence:**

Paul Harasymowycz, MD: Aisle F, Pavillion Maisonneuve, Maisonneuve-Rosemont Hospital, 5415 bld. Assomption, Montreal, Quebec, Canada. H1T-2M4

**Short title:** RADAAR in glaucoma screening

**Key words:** HRT3, RADAAR, MRA, Primary open angle glaucoma, Screening.

**Funding:** The following study was funded by grants from the Fonds de Recherche en Ophtalmologie de l'Université de Montréal (FROUM), Pfizer Canada, Glaucoma Research Society of Canada (GRSC) and Foundation du glaucome du Québec.

**Manuscrit soumis le 30 juin 2009 au Investigative Ophthalmology and Visual Science (IOVS)**

## Résumé

**Objectif:** Pour déterminer l'utilité de combiner l'asymétrie du rapport de la surface de l'anneau neuro rétinien sur la surface de la papille ou disque optique ou rim area to disc area asymmetry ratio (RADAAR) et l'analyse de régression de Moorfields ou Moorfields Regression Analysis (MRA) pour détecter le glaucome primaire à angle ouvert (POAG) en utilisant l'ophtalmoscopie confocale à balayage laser (HRT3) dans les populations à haut risque.

**Méthodes:** Dans cette étude transversale, les participants ont subi un examen ophtalmologique, un champ visuel avec la périmétrie à doublage de fréquence (FDT) et la microscopie confocale à balayage laser (HRT). Sur la base des résultats de l'examen ophtalmologique et du champ visuel (FDT), les participants ont été classés en 4 catégories en fonction de l'œil le plus atteint: normal, glaucome possible, glaucome probable et glaucome définitif. Trois différents groupes de référence ou 'gold standard' ont été définis. **Principales mesures des résultats** comprenaient les sensibilités, les spécificités, les valeurs prédictives positives et négatives (VPP, VPN) et Les rapports de probabilités positives et négatives (PLR, NLR) du MRA, du RADAAR, et de la combinaison MRA-RADAAR.

**Résultats:** Sur 375 sujets, 169 ont été classés comme normaux, 154 glaucome possible, 41 glaucome probable et 11 glaucome définitif. En fonction de différents groupes de référence, la sensibilité, la spécificité, la VPP, la VPN, le PLR, NLR étaient respectivement de 29.8-100%; 55.1-90.5%, 6.3-79.2%; 51.5-100%; 1.42-4.9; 0 -0,77; pour le MRA; 4.4-27.3%; 98.1-99.4%, 30-90%; 46.2-97.8%; 7.42-14.1; 0.74-0.96 pour RADAAR et 30.2-90.9%; 81.3-90.5%; 12.8-79.5%; 51.7-99.7%; 3.19-4.85; 0.11-0.77 pour la combinaison MRA-RADAAR.

**Conclusion:** Quand on utilise la microscopie confocale à balayage laser, le RADAAR a une spécificité plus élevée que l'analyse de régression Moorfields (MRA) pour identifier un glaucome. Lorsque les patients sont classés comme étant borderline par le MRA, en combinant les valeurs du RADAAR, il y a diminution du nombre de faux positifs et cela pourrait donc être recommandé dans les situations où une grande spécificité est requise.

## Abstract

**Purpose:** To determine the utility of combining rim area to disc area asymmetry ratio (RADAAR) and Moorfields Regression Analysis (MRA) to detect primary open angle glaucoma (POAG) using confocal scanning laser ophthalmoscopy (HRT3) in high risk populations.

**Methods:** In this observational, cross-sectional study, subjects underwent Heidelberg Retina Tomograph3 (HRT3), frequency doubling Technology perimetry (FDT) and complete ophthalmic examination. Based on an ophthalmologic examination and FDT results of the worse eye, subjects were classified into 4 categories: normal, possible glaucoma, probable glaucoma and definitive glaucoma. Different gold-standard scenarios or reference groups were determined. Main outcome measures included the sensitivities, specificities, positive and negative predictive values (PPV, NPV) and positive and negative likelihood ratios (PLR, NLR) of the MRA, RADAAR, and combined MRA-RADAAR-tests.

**Results:** Of 375 subjects, 169 were categorized as normal, 154 possible glaucoma, 41 probable glaucoma and 11 definitive glaucoma. Depending on different reference groups, range results for sensitivity, specificity, PPV, NPV, PLR, NLR were respectively 29.8-100%; 55.1-90.5%; 6.3-79.2%; 51.5-100%; 1.42-4.9; 0-0.77 for MRA; 4.4-27.3%; 98.1-99.4%; 30-90%; 46.2-97.8%; 7.42-14.1; 0.74-0.96 for RADAAR and 30.2-90.9%; 81.3-90.5%; 12.8-79.5%; 51.7-99.7%; 3.19-4.85; 0.11-0.77 for combination MRA-RADAAR.

**Conclusions:** When using confocal scanning laser ophthalmoscopy, the RADAAR had a higher specificity than MRA in identifying glaucoma. When patients were classified as borderline on MRA, combining RADAAR values decreased the number of false positives as well, and may be recommended when high specificity is required.

## Introduction

There will be 60.5 million people with open angle glaucoma (OAG) and angle closure glaucoma (ACG) in 2010 increasing to 79.6 million by 2020, and of these, 74% will have OAG.<sup>29</sup> Primary open angle glaucoma (POAG), the main form of glaucoma is an irreversible disease that causes optic nerve damage and visual field defects. Almost half of those afflicted are unaware they have it.<sup>44</sup> Thus screening for glaucoma may play an important role in the prevention of blindness, especially since early detection and treatment of POAG has been shown to be beneficial in preserving vision.<sup>47, 136, 228</sup> Among the tests used for glaucoma screening, the confocal scanning laser ophthalmoscope (Heidelberg Retina Tomograph, HRT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) has been shown to be a useful tool in detecting glaucomatous optic nerve damage and could be used as part of a complete glaucoma screening protocol. The HRT produces a composite image of the optic nerve composed of thirty-two coronal sections, allowing a three-dimensional view of the optic nerve and quantification of various structural parameters. It may also permit to detect structural optic disc change before confirmed visual field change in ocular hypertensives converting to early glaucoma.<sup>229</sup> The Moorfields Regression Analysis (MRA) included in the software had various specificities and sensitivities depending of the study population.<sup>156, 183, 230, 231</sup> These last years, as knowing that neuroretinal rim and optic disk asymmetry are considered as an important component in the diagnosis of glaucoma specially in an early stage of the disease, another parameter of HRT has been described namely rim area to disc area asymmetry ratio (RADAAR). It had a sensitivity of 55.6% with a specificity of 95% in detecting glaucoma.<sup>214</sup> Few studies highlighted the importance of HRT in the screening context. As screening strategy suggested, high performance screening test required both high specificity and sensitivity.<sup>140</sup> MRA usually has high sensitivity and RADAAR seems to be more specific. The purpose of this study was to determine the performance of combining rim area to disc area asymmetry ratio (RADAAR) and Moorfields Regression Analysis of HRT3 to screen for glaucoma in high risk populations.

## Methods

This was an observational, cross-sectional study. Subjects were recruited from a population based sample examined as part of the mobile glaucoma screening clinic project (MGSCP). The methodology of MGSCP has been previously described.<sup>156</sup> Briefly, the project is a screening exercise that took place in the town of Montreal, Canada; focused on groups at high risk for development of open-angle glaucoma. The MGSCP enrolled participants in different centers of Montreal during five years period (from July 2003 to July 2008).

The protocol of the study was submitted to and approved by the ethics board of Maisonneuve-Rosemont Hospital, affiliated to the University of Montreal, and all participants signed an informed consent. All methods adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki guidelines for research in human subjects.

**Inclusion criteria for MGSCP:** Participants were included if they fulfilled 1 or more of the following ‘High risk’ criteria: (1) Caribbean or African descent, (2) older than 50 years of age, (3) positive family history for open-angle glaucoma. Positive family history was defined as having an immediate relative diagnosed with glaucoma.

**Exclusion criteria for MGSCP:** Participants were excluded if they were unable to perform a confocal scanning laser ophthalmoscopy with HRT , a frequency doubling perimetry technology C-20-5 screening algorithm or an ophthalmologic examination, or patients who did not meet the “high-risk” definition.

**Intervention:** All participants underwent a standard ophthalmologic examination performed by the same glaucoma specialist (PJH) masked to the results of HRT examinations. It included gonioscopy, intraocular pressure measurement, slit-lamp examination and observation of the optic disc, nerve fiber layer, and retina after eye dilatation. Glaucomatous optic nerve damage was documented using vertical cup/disc



ratio and the Disc Damage Likelihood Scale (DDLS) where stage 0 represents no damage, and stage 7 far advanced rim loss.<sup>122</sup> Based on the optic nerve head evaluation and retinal nerve fiber layer ophthalmic examination results for each participant, individual eyes were classified as being normal, glaucoma suspect, or glaucoma.

All participants had visual field testing in both eyes using the FDT screening C-20 program (FDT –Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA). For the C-20-5 algorithm, the test was orally explained to each subject, and a preview of the target stimuli was shown at the beginning. Both eyes were tested according to the instrument protocol. Testing was performed in a dark room. The screening results are displayed with four qualitative loss classifications (‘within normal limits’, ‘mild relative loss’, ‘moderate relative loss’, and ‘severe loss’ ) based on age-related normative references. Abnormal FDT included at least 2 adjacent points of mild relative loss in C-20-5 algorithm. The FDT test reliability was noted. To be reliable visual field with FDT must have less than 33% false positives, less than 33% false negatives and less than 33%fixation losses.

All participants had also HRT examination (Heidelberg Engineering, Germany) which was done by an ophthalmic photographer who drew the optic disc contour line. Details of the working principle have been published.<sup>220, 221</sup> The scanner’s focus was adjusted according to the patient’s refraction, and to obtain the best image. An image was considered to be of acceptable or better quality if the topography standard deviation was less than 40 microns as recommended by the manufacturer. All HRT II data measures were exported to the HRT3 software (Version 3.0), the newer version of the HRT. The results obtained with the HRT II program were reprocessed with HRT3. Accommodation, distance of camera, blink and fixation loss, image brightness, eye movement, image illumination and eye drift, were also taken into account, and the quality check had to be classified as least as “good”. The Moorfields Regression Analysis (MRA), one of method of HRT3 software analysis, uses an algorithm to compare measured optic nerve parameters to a normative enlarged ethnic-specific database including Caucasian (733

healthy eyes, 146 glaucoma eyes), African (215 healthy eyes, 52 glaucoma eyes) and Indian (104 healthy eyes).<sup>184</sup> MRA classified individual eye of each subject as within normal limits (WNL), borderline (BL) and out of normal limits (ONL).

**Final diagnostic classifications and different gold standard or reference groups used:**

The results of the ophthalmic examination and FDT were combined to classify eyes into four categories (Table 4.5). Each subject was then classified as being normal, possible glaucoma, probable glaucoma, or definitive glaucoma based on the worse eye.

Based on clinical reality which take into account the uncertainty of glaucoma suspect group including groups with possible glaucoma and probable glaucoma (B,C), different reference group scenarios were used. The reference group 1(REF1) was the scenario where possible and probable glaucoma (B,C) were grouped with normals (A), and reference group 2 (REF2) was the scenario where probable glaucoma (C) were grouped with definitive glaucoma (D), and reference group 3 (REF3) where possible and probable glaucoma (B,C) were grouped with definitive glaucoma (D).

**Methods of calculation of RADAAR.**

RADAAR values were calculated based on global stereometric HRT3 values by using Hawker et al.'s formula <sup>214</sup>. It was calculated by dividing the value of rim to disc area ratio of the larger disc by the value of rim to disc area ratio of the smaller disc. RADAAR measure between the 0.5<sup>th</sup> and 99.5<sup>th</sup> percentiles of normality was classified as “within normal limits (WNL) ” and outside of the 0.5<sup>th</sup> or 99.5<sup>th</sup> percentiles was defined as “outside normal limits (ONL).”

**Outcome measures**

To determine the utility of combining rim area to disc area asymmetry ratio (RADAAR) and Moorfields Regression Analysis of HRT3 on glaucoma diagnosis, sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio (PLR) and negative likelihood ratio (NLR) were calculated for MRA classification, RADAAR classification and their combination MRA-RADAAR. This was carried out by comparing the MRA, the RADAAR and the MRA-RADAAR classification results with a clinically based reference group. For the HRT3 examination result based on the MRA, in one case, normal (WNL) was test negative and test positive included both borderline (BL) and outside normal limits (ONL). In another case, normal (WNL) and borderline (BL) were test negative while test positive included only outside normal limits (ONL). The cut-off point of RADAAR measure was set at 0.5<sup>th</sup> /99.5<sup>th</sup> percentiles resulting in classified WNL as test negative and ONL as test positive. When combining MRA and RADAAR, test negative included WNL or BL for MRA and WNL for RADAAR; test positive included at least one ONL for RADAAR and BL or ONL for MRA (Table 4.10).

MRA	RADAAR	Combination test MRA-RADAAR
WNL	WNL	-
WNL	ONL	+
BL	WNL	-
BL	ONL	+
ONL	WNL	+
ONL	ONL	+
HRT=Heidelberg Retina Tomograph; WNL= within normal limits, BL=borderline; ONL= out of normal limits; RADAAR=Rim area to disc area asymmetry ratio; MRA=Moorfields Regression Analysis		

Table 4.10 : Combination of HRT-MRA results with RADAAR measurements results.

### Statistical Analysis

Statistical significance was assumed at the  $P < 0.05$  level. Data analysis was performed using SPSS software version 16.0 (SPSS, Chicago, USA). ANOVA with post-hoc Tukey tests, were used to compare means of HRT3-RADAAR measurements in different groups of diagnosis including normal (A ), possible glaucoma (B), probable glaucoma (C), or definitive glaucoma (D). The sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio (PLR) and negative likelihood ratio (NLR) of the MRA, RADAAR and the combination MRA-RADAAR were calculated. 95% confidence intervals were calculated for all outcome measures. The kappa coefficient of agreement was also calculated between the three different references groups and MRA, RADAAR as well as combination MRA-RADAAR. The k coefficient interpretation was documented using Landis and Koch's

interpretation where  $k$  between 0.01 and 0.2 represents slight agreement; between 0.21 and 0.40, fair agreement; between 0.41 and 0.60, moderate agreement; between 0.61 and 0.8, substantial agreement; more than 0.80, excellent agreement. The performance parameters of diagnostic tests were calculated as follows: sensitivity =  $[\text{true positives}/(\text{true positives} + \text{false negatives})]$ , specificity =  $[\text{true negatives}/(\text{true negatives} + \text{false positives})]$ , positive predictive value =  $[\text{true positives}/(\text{true positives} + \text{false positives})]$ , negative predictive value =  $[\text{true negatives}/(\text{true negatives} + \text{false negatives})]$ , positive likelihood ratio =  $[\text{sensitivity}/(1-\text{specificity})]$ , negative likelihood ratio =  $[(1-\text{sensitivity})/\text{specificity}]$ .

## Results

### Study population characteristics

The characteristics of the study population are summarized in Table 4.11. Of the 569 subjects recruited from the MGSCP, 93 subjects were excluded due to the lack of a clinical diagnosis. Ninety-five subjects were also excluded due to inadequate quality or missing HRT examinations: 74 subjects in whom HRT exams were not performed, 9 subjects in whom HRT was done in only 1 eye and 12 subjects with poor quality HRTs. Additionally, 6 subjects were excluded due to the fact that the RADAAR-1 value was a number divisible by zero. The final sample included 375 subjects. The diagnostic classification based on both ophthalmic examination and visual field included 169 normal, 154 possible glaucoma, 41 probable glaucoma and 11 definitive glaucoma subjects. Sixteen percent of the included subjects had an unreliable FDT tests. There were more females than males. The normal subjects were significantly younger than subjects of the other groups ( $p < 0.000$ ).

	Normal (N=169)	Possible Glaucoma (N=154)	Probable Glaucoma (N=41)	Definitive Glaucoma (N=11)
Mean age $\pm$ SD (years)	59 $\pm$ 9	63 $\pm$ 11	64 $\pm$ 13	65 $\pm$ 11
Female / male	110 / 59	110 / 44	30 / 11	41 / 35
Afro-Caribbean / Caucasian	25 / 144	21 / 133	6 / 35	10 / 66
-/+ family hx for glaucoma	(-)107 / (+)62	(-)107 / (+)47	(-)18 / (+)23	(-)7 / (+)4
Mean CCT(SD) (OD/OS)	553(36)/554(36) (n=163)	553(39)/555(41) (n=149)	549(40)/551(38) (n=41)	545(22)/554(18) (n=10)
Mean IOP(SD) (OD/OS)	15(3)/15(3) (n=159)	16(4)/16(4) (n=143)	15(4)/16(4) (n=41)	19(4)/20(4) (n=11)
Mean vertical Cup/disc ratio (SD)(OD/OS)	0.3(0.2)/0.3(0.2) (n=105/104)	0.4(0.2)/0.3(0.2) (n=80)	0.6(0.2)/0.7(0.1) (n=22/21)	0.8(0.2)/0.8(0.2) (n=8/7)
DDLS (SD) (OD/OS)	0.5(0.7)/0.5(0.8) (n=114/111)	1.0(1.1)/1.2(1.3) (n=106/97)	2.4(1.0)/2.6(1.1) (n=32/33)	4.5(2.4)/5.1(2.5) (n=7/8)
OD = Right eye; OS = Left eye; SD = Standard Deviation; IOP: Intraocular pressure; CCT = Central corneal thickness; DDLS = Disc Damage Likelihood Scale.				

Table 4.11 : The study population characteristics

Table 4.12 displays HRT3-RADAAR measurements using different groups of diagnosis including normal (A), possible glaucoma (B), probable glaucoma (C), or definitive glaucoma (D). A significant statistical difference was found between the RADAAR values of the four groups of diagnosis ( $F=13.65$ ;  $p=0.00$ ). On Tukey post hoc analysis, it was between the definitive glaucoma group and others groups including normal (mean difference =  $\pm 0.51$ ;  $p=0.00$ ), possible glaucoma (mean difference =  $\pm 0.50$ ;  $p=0.00$ ), probable glaucoma (mean difference =  $\pm 0.54$ ;  $p=0.01$ ).

	Different diagnostic Groups				F (p)
	Normal (A)	possible Glaucoma (B)	probable glaucoma (C)	definitive glaucoma (D)	
	N=169	N=154	N=41	N=11	
Mean RADAAR (SD)	<b>0.99 (0.1)</b>	<b>0.99 (0.12)</b>	<b>0.95 (0.19)</b>	<b>1.49 (1.42)</b>	<b>13.65 (0.00)</b>
0.5th/99.5th percentiles	0.69 / 1.32	0.51 / 1.33	0.65 / 1.87	0.88 / 5.75	

---

SD = Standard Deviation. ANOVA test P value = mean difference is significant at the 0.05 level

Table 4.12 : Heidelberg Retina Tomograph 3 -RADAAR mean value and 0.5<sup>th</sup> / 99.5<sup>th</sup> percentiles in different groups of diagnosis including normal (A ), possible glaucoma (B), probable glaucoma (C), or definitive glaucoma (D)

The MRA, the RADAAR and the combination MRA-RADAAR results revealed the following classification: For MRA, 200 subjects were classified as WNL, 97 subjects as BL and 77 subjects as ONL. For the RADAAR classification results, 364 were WNL, and 10 were ONL. For combination MRA-RADAAR, 296 subjects were WNL and 79 were ONL.

Depending on different reference groups, sensitivity, specificity, PPV, NPV, PLR, NLR of the MRA, RADAAR and the combination MRA-RADAAR varied (Table 4.13). When changing from reference group 1 to reference group 3, the sensitivities of the three types of diagnosis analysis decreased while their specificity increased. With MRA, by grouping BL with ONL versus WNL specificity was less than specificity by grouping WNL with BL versus ONL. RADAAR were more specific than sensitive. The combination of MRA-RADAAR shows the variation on all the outcome measures.

In general, in all different reference groups (REF1, REF2, REF3) when moving from MRA where BL was grouped with ONL to the combination MRA-RADAAR, sensitivities and NPV decreased while specificities and PPV increased. When considering the case in which BL was grouped with WNL in MRA, sensitivities, specificities, positive and negative predictive values tend to remain unchanged with combination MRA-RADAAR. With reference group 2, the usually state of screening condition, all the outcomes measures were different and changed from MRA to the combination MRA-RADAAR. Slight and fair agreement was found between MRA, RADAAR, MRA-RADAAR and different reference groups. The kappa coefficient of agreement was higher in REF2 and tends to be higher when combining MRA and RADAAR.

For MRA, range results for sensitivity, specificity, PPV, NPV, PLR, NLR, kappa were respectively 53.7-100%; 55.1-62.1%; 6.3-63.2%; 52.5-100%; 1.42-2.23; 0-0.74; 0.067-0.201 when BL were grouped with ONL and 29.8-90.9%; 81.5-90.5%; 13-79.2%; 51.5-99.7%; 3.14-4.9; 0.11-0.77; 0.185-0.359 when BL were grouped with WNL. For RADAAR measures, range results for sensitivity, specificity, PPV, NPV, PLR, NLR, Kappa were respectively 4.4-27.3%; 98.1-99.4%; 30-90%; 46.2-97.8%; 7.42-14.1; 0.74-0.96; 0.034-0.265. For combination MRA-RADAAR, range results for sensitivity, specificity, PPV, NPV, PLR, NLR, and Kappa were respectively 30.2-90.9%; 81.3-90.5%; 12.8-79.5%; 51.7-99.7%; 3.19-4.85; 0.11-0.77; 0.183-0.354.



Table 4.13a. Sensitivity (Se), Specificity (Sp), Negative Predictive Value (NPV), Positive Predictive Value (PPV), Positive Likelihood Ratio (PLR), Negative Likelihood Ratio (NLR) and the kappa of Heidelberg Retina Tomograph 3 –MRA, RADAAR, and combination MRA-RADAAR by reference group 1 and 2.

	Reference group 1 (REF1) (ABC vs D)								Reference group 2 (REF2) (AB vs CD)						
	Se (%) 95%CI	Sp (%) 95%CI	PPV (%) 95%CI	NPV (%) 95%CI	PLR 95%CI	NLR 95%CI	Kappa 95%CI		Se (%) 95%CI	Sp (%) 95%CI	PPV (%) 95%CI	NPV (%) 95%CI	PLR 95%CI	NLR 95%CI	Kappa 95%CI
<b>HRT3-MRA</b>															
WNL vs BL-ONL	100 67.9- 100	55.1 49.8- 60.3	6.3 3.3- 11.3	100 97.6- 100	2.23 1.9-2.5	0 0	0.067 0.028- 0.106		80.8 67- 89.9	59 53.4- 64.4	24.1 18.1- 31.3	95 90.7- 97.4	1.97 1.63- 2.37	0.33 18.6- 57.1	0.201 0.126- 0.275
WNL-BL vs ONL	90.9 57.1- 99.5	81.5 77-85	13 6.7- 23.9	99.7 97.8- 99.9	4.9 3.7-6.6	0.11 0.01- 0.72	0.185 0.081- 0.288		57.7 43-71	85.4 81-89	39 28-51	92.6 88-95	3.95 2.8-5.6	0.49 0.36- 0.68	0.359 0.239- 0.478
<b>HRT3-RADAAR</b>															
RADAAR	27.3 7.3- 60.7	98.1 95.9- 99.1	30 8-64.6	97.8 95.5- 98.9	14.1 4.2- 47.5	0.74 0.52- 1.06	0.265 0.008- 0.521		11.5 4.8-24	98.8 96.6- 99.6	60 27.4- 86.30	87.4 83.4- 90.51	9.29 2.71- 31.8	0.89 0.81- 0.99	0.156 0.030- 0.281
<b>HRT3-MRA-RADAAR</b>															
MRA- RADAAR	90.9 57.7- 99.5	81.3 76.8- 85.1	12.8 6.65- 22.8	99.7 97.8- 99.9	4.85 3.65- 6.45	0.11 0.02- 0.73	0.183 0.081- 0.285		57.7 43.3- 70.9	85.1 80.6- 88.7	38.5 27.8- 50.2	92.6 88.8- 95.2	3.87 2.73- 5.49	0.50 0.36- 0.68	0.354 0.234- 0.473

Table 4.13b. Sensitivity (Se), Specificity (Sp), Negative Predictive Value (NPV), Positive Predictive Value (PPV), Positive Likelihood Ratio (PLR), Negative Likelihood Ratio (NLR) and the kappa of Heidelberg Retina Tomograph 3 –MRA, RADAAR, and combination MRA-RADAAR by reference group 3.							
	Reference group 3 (REF3) (A vs BCD)						
	Se (%) 95%CI	Sp (%) 95%CI	PPV (%) 95%CI	NPV (%) 95%CI	PLR 95%CI	NLR 95%CI	Kappa 95%CI
<b>HRT3-MRA</b>							
WNL vs BL-ONL	53.7 46.6- 60.6	62.1 54.3- 69.4	63.2 55.5- 70.3	52.5 45.3- 59.5	1.42 1.12- 1.78	0.74 0.64- 0.87	0.155 0.057- 0.253
WNL-BL vs ONL	29.8 23.7- 36.6	90.5 84.8- 94.3	79.2 68.1- 87.3	51.5 45.7- 57.3	3.14 1.89- 5.24	0.77 0.71- 0.85	0.190 0.115- 0.264
<b>HRT3-RADAAR</b>							
RADAAR	4.4 2.1-8.4	99.4 96.2- 99.9	90 54-99	46.2 40.9- 51	7.42 0.94- 57.9	0.96 0.93- 0.99	0.034 0.006- 0.061
<b>HRT3-MRA-RADAAR</b>							
MRA- RADAAR	30.2 24.1- 37.1	90.5 84.8- 94.3	79.5 68.5- 87.5	51.7 45.8- 57.5	3.19 1.92- 5.32	0.77 0.70- 0.84	0.195 0.120- 0.269

HRT=Heidelberg Retina Tomograph; WNL= within normal limits, BL=borderline; ONL= out of normal limits; RADAAR=Rim area to disc area asymmetry ratio; MRA=Moorfields Regression Analysis.  
 The reference group 1(REF1) was the scenario where possible and probable glaucoma (B,C) were grouped with normals (A); reference group 2 (REF2) was the scenario where probable glaucoma (C) were grouped with definitive glaucoma (D), and reference group 3 (REF3) where possible and probable glaucoma (B,C) were grouped with definitive glaucoma (D).  
 Combination MRA-RADAAR test positive included at least one ONL for RADAAR and BL or ONL for MRA .

Table 4.13 : Sensitivity (Se), Specificity (Sp), Negative Predictive Value (NPV), Positive Predictive Value (PPV), Positive Likelihood Ratio (PLR), Negative Likelihood Ratio (NLR) and the kappa of Heidelberg Retina Tomograph 3 –MRA, RADAAR, and combination MRA-RADAAR by reference group

## Discussion

Combining RADAAR and MRA affects the performance of HRT3 to detect glaucoma in the screening context. The performance of HRT3-MRA has been evaluated in different study populations. Moreno-Montanes et al.<sup>157</sup> found a sensitivity between 39.8% and 68.7% and specificity between 77% and 93.2%, while Coops et al.<sup>158</sup> showed

a sensitivity between 56%-78% and specificity between 66% and 87%. These values were 71.4% for sensitivity and 91.9% for specificity in Harizman et al study.<sup>159</sup> As opposed to the latter three studies which did not evaluate the HRT3 in a screening population, Harasymowycz et al found sensitivities varying between 25%-100% and specificity between 87%-97% in a selective screening population.<sup>156</sup> In the present study, sensitivities and specificities range results were 29.8%-100% and 55.1-90.5% respectively and were slightly different. The RADAAR was a more recent concept based on the fact that rim size varies less than cup size with disc area size<sup>14</sup> and thus RADAAR may be a more consistent measure to account for variations in optic disc. It may permit to distinguish between a pathologic asymmetry due to asymmetric glaucoma from the asymmetry due to optic disc size asymmetry. More over in this study, it permits to discriminate between different diagnostic groups (table 4). Thus, as glaucoma damage appears often in asymmetric way at the early stage of disease,<sup>13</sup> RADAAR may be useful for screening of glaucoma. In our study, the performance of RADAAR was less than that found by Hawker et al.<sup>214</sup> who had sensitivity of 55.6 % and specificity of 95.1%, however this was not in a screening context. Patients followed in eye clinics by glaucoma specialists often have more advanced disease than in a screening population, and the accuracy of tests may increase with increasing severity of disease.

Compared to MRA, RADAAR had a lower NPV while PPV were higher. The MRA uses an algorithm to compare measured optic nerve parameters to a normative enlarged ethnic-specific database and the RADAAR measurement has been proven to take into account intra individual variability of optic nerve. Thus it appears interesting to look at their combination and this study constitutes one of the first studies to explore that potential aspect. When considering the scenario where BL were grouped with ONL in MRA, by combining MRA with RADAAR tended to raise specificity and decrease sensitivity. Thus the number of false positives that may be introduced by associating BL with ONL was low with a high capacity of the combination MRA-RADAAR to identify true negative subjects. This high specificity is useful to identify those without disease and

may eliminate unnecessary additional testing, increasing the efficiency of health care resources. On other hand, when considering the scenario where BL were grouped with WNL in MRA, combining MRA with RADAAR did not have a major effect on sensitivities and specificities. In substance, in each subject with BL in MRA classification, RADAAR measure could help to determine if that subject is more likely to be managing as WNL or ONL. With the combination MRA-RADAAR, was PPV high or remained comparable to that of MRA, while NPV tends to decrease. PLR and NLR also changed. Predictive values allowed us to know whether the disease is truly present given a positive test result or whether the disease is truly absent given a negative result. They are highly dependent on the prevalence of disease in the population.<sup>232</sup> In our study, only 11 patients had both optic nerve head and visual field abnormalities. Thus the prevalence of the disease is 2.9% which raised to 13.8% in case of associating definitive and probable glaucoma groups. Combining MRA and RADAAR seems to slightly increase the kappa coefficient of agreement.

The performance of the all test depends partly on the reference group used. We chose to correlate structural (optic nerve head) and functional (visual field) defects. The optic nerve head exam was performed by one glaucoma specialist and documented using the Disc Damage Likelihood Scale (DDLS).<sup>122</sup> The DDLS has been shown to have an Area under the curve of 0.95 for perimetric glaucoma.<sup>222, 233</sup> We used FDT perimetry for its potential in detecting the disease at the earliest possible stage and considering 2 or more adjacent squares of relative loss as abnormal in the C-20-5 algorithm, is associated with a specificity of 85% and a sensitivity of 66.7% for glaucoma.<sup>225</sup> Therefore, by using this cutoff, the prevalence of possible, probable or definitive glaucoma may have been underestimated. In addition, Reference group 2 seems to best reflect the screening reality as it associates normal with possible glaucoma versus probable and definitive glaucoma. The performance of the combination test also depends of the choice of the way to associate the two tests. Our decision of normal or negative MRA-RADAAR test included subject who are WNL in both test and subject who are BL in MRA and WNL in

RADAAR measure. This may possibly introduce bias as BL subject may not have asymmetry optic disc damage; but we focused on the fact that the progression of glaucoma is often asymmetric at the early stage of the disease. So, WNL RADAAR measure is more likely to describe normality. Positive MRA-RADAAR test include at least one ONL for any of both test BL in RADAAR measure estimating that all RADAAR measure not between 0.5<sup>th</sup> /99.5<sup>th</sup> of normality are susceptible to be abnormal. So, any asymmetric optic disc change is more likely to reflect a beginning of optic disc damage.

This study targeted a high risk group in which the screening may be more cost effective than in an enlarged population based study as suggested by current recommendations for glaucoma screening. Risk factors for glaucoma include age, race and positive family history of glaucoma. Of course, the prevalence rates of primary open angle glaucoma (POAG) increase from 1.5% in the 40-49 year old age group to 5.1% in 70-79 year olds.<sup>32</sup> The Baltimore Eye Survey found a 3-4 fold higher prevalence for every age group in blacks compared to whites.<sup>52</sup> At last, having a first-degree relative (parent, sibling or child) with glaucoma has been consistently associated with an increased risk of chronic open angle glaucoma in prevalence surveys.<sup>59-61</sup> In our study, although the rate of Afro Caribbean subjects is quite low (16.5%), all subjects was at least 50 years old and the positive family history was found in approximatively 36.3% (136) of included subjects (table 3).

Our estimates of the diagnostic accuracy of the different test are limited by the low prevalence of glaucoma within our study population and relatively small sample size. Around one third of enrolled subjects were excluded for different raisons. More subjects in enlarge data base may probably improve the results. Thus larger studies would be required to refine these estimates. Others limitations include the fact that only one specialist had examined all subjects probably may introduce the selection bias. Only one

FDT exam was done for each eye of each subject with 16% of unreliability test in our study population. At last HRT accuracy of the contour line constitutes other limitation.

In conclusion, by combining rim area to disc area asymmetry ratio (RADAAR) and Moorfields Regression Analysis (MRA), sensitivity, specificity, PPV, NPV, PLR, NLR and the kappa values changed. Sensitivity tends to decrease while specificity tends to increase when considering the scenario where BL is grouped with ONL in MRA classification. When considering other MRA classification grouping scenario, those performances attributes remains unchanged. Thus, the combination MRA-RADAAR may permit to well classify BL subjects in MRA as normal or as abnormal requiring more investigations. This may be useful when using HRT3 for the purpose of mass screening.

## CHAPITRE 5

### Discussion générale, conclusions et perspectives

*«Une accumulation de faits n'est pas  
plus une science qu'un tas de pierres  
n'est une maison»*

**Henri Poincaré (1854-1912)**

Dans ce chapitre, nous n'entendons pas revenir sur la discussion systématique des résultats qui sont déjà commentés dans les différents articles qui jalonnent cette thèse mais nous aimerons mettre un peu plus d'emphasis sur les éléments qui nous semblent importants. Nous allons donc revoir de manière critique notre méthodologie et les principaux résultats dans le but d'y apporter quelques éléments complémentaires de réflexion.

#### **5.1 Méthodologie discutée**

Sur le plan de l'échantillonnage, notre étude se veut une étude exploratoire et nous avons utilisé une base de données préexistante issue de l'étude préalablement effectuée

sur le dépistage de glaucome. Nous n'avions pas à priori fait un calcul strict de la taille de l'échantillon. Cependant, nous avons au final 523 sujets dans notre étude. Bien qu'ayant quelques lacunes quant à sa représentativité (par exemple plus de Caucasiens que d'Africains Caribéens; plus de femmes que d'hommes), cette taille d'échantillon nous semble correcte de façon générale et susceptible de nous permettre de répondre à nos principales questions de recherche. Ce nombre de sujets est d'autant plus adéquat qu'il entre dans le cadre du nombre de sujets minimalement requis pour une étude faite dans une population (voir section 3.1.1).<sup>215-217</sup> De plus, dans chaque groupe diagnostique (variable primordiale) nous avons plus de 30 sujets tel que requis pour une analyse de base.<sup>234</sup>

Force est aussi de constater que même si la taille d'échantillon est identique dans les deux premiers manuscrits, cette taille est différente dans le troisième. Les deux premiers manuscrits portent en partie sur des patients atteints de glaucome provenant d'une clinique spécialisée de glaucome située en milieu universitaire. Dans le troisième manuscrit, les seuls sujets éligibles étaient ceux pris dans un contexte de dépistage du glaucome.

Nous avons par ailleurs inclus dans notre étude les sujets avec la définition de haut risque de glaucome régie entre autre par l'étude sur le dépistage de glaucome telle que mentionnée plus haut. En effet, la prévalence de glaucome augmente avec l'âge. Il serait plus fréquent dans la population âgée (voir Tableau 1.2). Ceci justifie le choix des sujets âgés de plus de 50 ans comme population cible pour le dépistage de glaucome. Le facteur de la race occupe aussi une place de choix dans les facteurs de risque. Il en est de même pour l'histoire familiale positive du glaucome. Dans notre étude, le pourcentage des sujets ayant une histoire familiale positive variait entre 27% et 36.3% des patients inclus. Il a été aussi prouvé que le glaucome est plus fréquent et plus agressif chez les sujets d'origine afro Caribéenne que caucasienne<sup>46-49</sup> et avoir un parent atteint de glaucome



serait un élément de plus en faveur d'une augmentation de la probabilité d'atteinte glaucomateuse.<sup>7,8</sup>

Nos critères majeurs d'exclusion incluent les sujets qui n'entrent pas dans la définition de 'haut risque' de développement de glaucome ou des sujets incapables d'exécuter un bon examen ophtalmologique, un HRT ou un FDT. En effet pour avoir des résultats assez probants il nous semblait impératif d'avoir des examens de HRT et de FDT de bonne qualité. Environ 95 sujets (18%) sont ainsi exclus du fait d'un défaut au niveau de l'examen de HRT. Le HRT a d'ailleurs été effectué par le même professionnel pour minimiser au maximum les biais de reproductibilité. En outre, pour maximiser la qualité des images, il existe non seulement lors de la prise des images une correction systématique des erreurs de réfraction avec des lentilles appropriées fournies par le manufacturier, mais également on peut se baser sur les critères de validation d'une bonne qualité d'image incluant une déviation standard inférieure à 40  $\mu\text{m}$  dont nous avons tenu compte. Mais le point le plus sujet à exposition à une variation des résultats du HRT reste le tracé de la ligne de contour sur le rebord de la papille optique. C'est de cette ligne que dépend le plan de référence et par la même occasion tous les résultats générés par le HRT. Ce qui a même poussé certains auteurs à dire que la variabilité du plan de référence serait de nature à utiliser avec prudence le HRT dans un contexte de dépistage. Il serait judicieux, voire même primordial, de tenir compte de ce fait.<sup>235</sup> Bien que notre photographe soit expérimenté et très entraîné au tracé de cette ligne, il pourrait y avoir une introduction de biais due à un défaut dans la précision de cette ligne. Ceci peut jouer sur la validité externe des résultats. En effet, la composante externe de la validité d'un test suppose sa fiabilité ou sa reproductibilité. La fiabilité d'un test est sa capacité à donner plusieurs fois le même résultat que le testeur soit la même personne ou non.

Pour le FDT, bien qu'environ 8 sujets soient exclus, 16% des FDT de nos sujets inclus ont un test non fiable à 100%. En général, dans le cas de non fiabilité de l'examen, il est conseillé de reprendre l'examen. Dans ce contexte de dépistage un seul examen a

été effectué et nous avons choisi de les inclure tout de même du fait que cela représente la réalité le plus souvent rencontrée dans ce genre de contexte. Mais nous avons pris soin de le mentionner dans les manuscrits car cela pourrait influencer de façon significative les résultats et ce, d'autant plus que le champ visuel évalué avec le FDT constitue un des tests dont on a tenu compte pour poser le diagnostic de glaucome. En outre, l'interprétation des résultats du FDT reste encore litigieuse et le consensus pour les critères d'un FDT anormal n'est pas encore bien établi. Cependant nous avons choisi les critères de deux points adjacents ou plus comme anormaux. Cette définition est associée à une spécificité de 85% et un sensibilité de 66.7% pour la détection de glaucome.<sup>225</sup> Ainsi, en utilisant ce cutoff, la prévalence de glaucome possible, probable ou définitif pourrait avoir été sous estimée. De même une surestimation de cette prévalence est aussi possible du fait de la présence d'un taux élevé de faux positifs avec le FDT.

L'examen ophtalmologique est effectué par le même spécialiste en glaucome. Bien qu'il ne sache pas les résultats de FDT et de HRT au moment de l'examen, un seul examinateur limite la généralisation des résultats et ce d'autant plus qu'il est connu qu'il existe une variation inter observateur dans l'interprétation ou dans l'observation clinique de la papille optique. L'idéal aurait été de faire voir les mêmes sujets par plusieurs spécialistes du glaucome de façon à avoir une cohérence et un accord en termes de diagnostic posé entre ces différents spécialistes. L'autre façon de procéder réside dans le fait de se baser à chaque évaluation sur les mêmes critères préalablement bien établis. À cette fin, pour essayer de minimiser au maximum ce biais de sélection pour les différents groupes de diagnostic, l'examineur (P.H) s'est basé à la fois sur le rapport de la surface de l'excavation sur la surface du disque optique (cup to disc ratio) et sur le DDLS. Le DDLS a été prouvé comme ayant une aire sous la courbe de 0.95 pour détecter l'atteinte périmétrique du glaucome avec une reproductibilité inter observateur de 85%.<sup>222, 233</sup>

Nous avons choisi de baser notre diagnostic final à la fois sur les résultats de l'examen ophtalmologique et sur les résultats de l'examen du champ visuel avec la

technique du FDT. Par souci de refléter les différents états rencontrés dans la pratique courante, nous avons comparé 4 groupes diagnostiques basés sur l'œil le plus atteint. Associer le champ visuel à l'examen ophtalmologique de la papille optique nous permet d'éviter autant que possible les biais appelés 'tautology bias'<sup>236</sup> rencontré le plus souvent quand on compare deux méthodes diagnostiques très proches comme cela aurait été le cas si on comparait le HRT qui est un examen par imagerie de la papille optique et l'examen ophtalmologique basé uniquement sur l'observation de la papille optique. Notre association entre les résultats d'observations ophtalmologiques de la papille et les résultats de l'examen du champ visuel avec le FDT reste donc sujette à des limites telles que formulées plus haut avec un retentissement possible sur nos résultats.

De façon exploratoire, nous avons créé des groupes de référence ou 'gold standard' en regroupant les différents groupes de diagnostic entre eux dans le but d'évaluer la validité ou la performance du RADAAR. Il nous a semblé opportun de tenir compte de la réalité clinique qui veut que l'on ait un diagnostic de suspect de glaucome. Bon nombre d'études ignoraient ce groupe de suspects de glaucome dans leurs analyses, ne tenant compte que des groupes normaux et glaucome. Mais depuis peu, les auteurs comme Miglior<sup>231</sup> et Harasymowycz<sup>156</sup> les ont intégré dans leurs investigations. Bien que partant d'une logique simple, ces divers regroupements (par exemple, normaux et glaucome possible versus glaucome probable et glaucome) pourraient contribuer à la dilution de certaines informations avec un impact sur les résultats obtenus.

Nous avons utilisé trois formules mathématiques provenant de la littérature récente pour illustrer l'asymétrie interoculaire des papilles optiques d'un même sujet. Ces trois formules sont motivées par des points de vue inhérents aux différents auteurs. Tous s'accordent à dire que comparer les deux papilles d'un même individu en tenant compte de la taille de la papille optique serait plus adéquat que d'effectuer une comparaison œil gauche versus œil droit du rapport vertical de l'excavation sur la papille optique. En effet cette dernière façon de comparer serait sujette à beaucoup de variations et de perte

potentielle d'informations notamment sur les autres secteurs de la surface de la papille autre que la verticale qui sont aussi en cause lors de l'atteinte glaucomateuse. Harasymowycz et al. (RADAAR-1) suggère une formule prenant en compte non seulement la taille de la papille optique mais qui compare, dans un ensemble, à la fois la surface des deux papilles entre elles et la surface neurorétinienne (rim area) des deux papilles entre elles. Ce point de vue nous paraît assez logique compte tenu du fait que quelque soit la taille du disque, le nombre d'axones constituant les fibres nerveuses qui entrent dans la composition du nerf optique est presque identique dans les deux yeux d'un même sujet. La surface papillaire neurorétinienne est moins susceptible aux changements physiologiques de la taille de la papille optique qui semble influencer proportionnellement la taille de l'excavation. Donc même si le canal scléral est plus grand dans un œil que dans l'œil controlatéral, la formule RADAAR-1 serait logiquement plus à même de refléter un état normal ou un changement au niveau de la surface neurorétinienne dû à une perte de fibres nerveuses. Ceci est d'autant plus vrai que nos résultats illustrent sa plus grande tendance à la variation lorsque le rapport entre les surfaces neurorétiniennes des deux yeux varient (voir Figure 4.3). Hawker et al.,<sup>18, 214</sup> auteur des formules RADAAR-2 et RADAAR-3, a quant à lui une approche quelque peu différente en comparant la surface neurorétinienne sur la surface de la papille d'un œil avec cette mesure effectuée dans l'œil controlatéral. Ces formules connues pour leur consistance à décrire la normalité ne dérogent pas de ces constatations dans notre étude. Elles ont toutefois une susceptibilité moindre à la variation du rapport des surfaces neurorétiniennes des deux yeux que la formule précédente soit le RADAAR-1.

Nous avons limité nos analyses à la globalité de la papille en se basant sur l'étude de Hawker et al.<sup>214</sup>. Mais, en général l'atteinte glaucomateuse du tissu neurorétinien peut s'effectuer de manière focale appelée le plus souvent encoche. Elle se ferait de façon conforme à règle ISNT telle que mentionnée à la section 1.1.5.3 D'où la pertinence de tenir compte de chacun des différents quadrants pour des analyses subséquentes. Ceci

apporterait peut être plus de précision à nos résultats et pourrait alors être plus décisif et utile à la phase précoce de la maladie.

Pour évaluer l'utilité du RADAAR dans un contexte de dépistage, nous l'avons combiné à l'analyse de régression de Moorfields (MRA). Cependant, fort est de constater que la performance de l'association du RADAAR avec le MRA reste tributaire de la façon dont cette association est effectuée. En effet de possibles biais pourraient être alors introduits. Toutefois, outre le fait qu'un sujet qui avait les deux mesures dans les limites de leurs normales, était considéré comme négatif lors de l'association MRA-RADAAR, nous avons choisi de mettre aussi dans le groupe des normaux, tout sujet ayant à la fois 'borderline' tel que classifié par le MRA et 'dans les limites de la normale' pour le RADAAR. Ce choix fut motivé par le caractère asymétrique du début du glaucome, par exemple, par le fait que les sujets qualifiés de 'borderline' n'avaient pas encore, par essence, d'atteinte asymétrique de glaucome.

En outre, lors de la combinaison MRA-RADAAR, nous avons choisi d'utiliser le RADAAR-3. En effet, bien que les validités des tests utilisant les trois différentes formules soient relativement proches, la validité du test en utilisant la formule nommée RADAAR-3 est supérieure aux autres formules testées telles que décrites dans le manuscrit 2.

Pour ce qui est des analyses statistiques, contrairement à Hawker et al<sup>18</sup> qui utilise des tests non paramétriques, nous avons effectué des analyses en utilisant les tests paramétriques basés sur la grande taille de notre échantillon qui assume une certaine normalité dans ce cas d'espèce. Cette normalité a été confirmée, à la fois par des tests appropriés tels que le test de *kurtosis* et *skewness* et par l'apparence des courbes en forme de cloche de la distribution des valeurs des RADAAR telles qu'illustrées aux Figure 4.4, Figure A2.1, Figure A2.3. Ainsi l'ANOVA nous semble assez robuste lors de la nécessité de comparer les moyennes entre plusieurs groupes. Il en est de même pour le test de t de

Student. Les tests de comparaisons multiples sont mis à contribution pour bien spécifier de façon précise les différents groupes ayant une différence statistiquement significative. Le test de Tukey a donc été utilisé pour tenir compte des comparaisons multiples. Les autres tests qui nous ont semblé utiles selon les circonstances incluent la corrélation de Pearson, le test de Chi carré de Pearson, et le coefficient d'accord Kappa.

Les mesures de performance telles que la sensibilité et la spécificité des différentes formules RADAARs furent calculées. Dans le but de comparer plus précisément les différentes formulations du RADAAR en termes de performance, nous avons aussi recours aux courbes ROC. Ceci a été possible compte tenu du fait que les mesures des RADAAR sont des valeurs continues. Au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la moyenne obtenue dans le groupe des sujets normaux, on se rapproche des chiffres illustrant l'anormalité. Pour pouvoir réaliser une courbe ROC, il nous semblait nécessaire et adéquat d'appliquer une valeur absolue sur la différence éloignant chaque mesure de la moyenne.

La valeur de la mesure de RADAAR constituant un point de coupure de discrimination idéal aurait pu être déterminé grâce notamment à l'index de Youden<sup>237, 238</sup> défini comme suit  $J = \max_c [Se(c) + Sp(c) - 1]$  avec J variant de 0 pour un chevauchement complet à 1 pour une séparation complète de la distribution des valeurs c du test de RADAAR. Cependant pour utiliser un point de coupure tel que défini par l'index de Youden, il faudrait vouloir accorder la même importance à la spécificité et à la sensibilité du test diagnostique en question. Ceci n'est pas le cas compte tenu du rôle clinique alloué jusqu'à présent au RADAAR qui se veut une mesure plus spécifique. En effet, procéder par les valeurs de percentile semble plus adapté dans ce cas d'espèce où le but ultime est de s'assurer une plus grande précision quant au fait d'affirmer qu'une asymétrie dûment constatée serait bel et bien le fruit d'une asymétrie au niveau de la papille optique pouvant être au demeurant physiologique, que le fait d'une asymétrie dûe à un glaucome asymétrique.

Tel que mentionné plus haut, bien que lors des examens du HRT, il y ait la possibilité d'avoir recours de façon sporadique aux lentilles de correction pour corriger les erreurs de réfraction afin de maximiser la qualité d'image, notre étude souffre tout de même d'un manque de données formelles et probantes sur la réfraction de la plupart des sujets inclus. Ceci aurait pu être d'autant plus utile quand on sait qu'il a été prouvé qu'une anisométrie ou une asymétrie dans la réfraction ( $\geq 1$  dioptrie d'équivalent sphérique entre les deux yeux) pourrait produire des effets différentiels sur la taille du disque optique et par là même introduire une incohérence dans la mesure du RADAAR.<sup>214</sup> En effet, dans une étude effectuée en Australie par le Blue Mountains Eye Study, la prévalence de l'anisométrie était d'environ 14.7% sur 3654 personnes âgées évaluées.<sup>239</sup> L'anisométrie serait associée de façon significative à l'âge, à la présence de cataracte et à l'augmentation du défaut dans la vision ou amétropie.<sup>240</sup> Cette avenue prête le flanc à Hawker et al.<sup>214</sup> sur l'argumentation du bien fondé de sa façon de formuler la mesure du RADAAR-3; lui permettant de stipuler qu'en divisant la surface de l'anneau neurorétinien sur la surface de la papille optique (rim to disc ratio), il anticipait ce fait et permettait ainsi au RADAAR-3 de demeurer relativement in affecté par l'anisométrie.

Cette étude a été réalisée selon les règles éthiques en vigueur et après la signature du formulaire de consentement, un questionnaire de recueil des informations aussi bien administratives que sur les antécédents médicaux et oculaires des sujets a été administré. Ce qui a permis de noter sur la foi des seuls dires des sujets, que 5.7% (24) des sujets inclus avaient un antécédent de cataracte; 2.1% (9) avaient une maladie de la rétine non précisée. Tout ceci étant de nature à pouvoir exercer une certaine influence sur nos résultats mais reflète les comorbidités souvent associées à l'âge. La validité externe de nos résultats s'en trouve ainsi relevée.

## **5.2 Principaux résultats discutés**

Nos résultats suggèrent que la variance des valeurs de mesure d'asymétrie soit plus élevée dans le groupe avec glaucome définitif suggérant ainsi une distribution un peu plus étalée des mesures de RADAAR dans ce groupe diagnostique. Une connaissance plus approfondie de cette distribution nous permet d'établir les limites normales d'une asymétrie dans les yeux. Fort de cela, une asymétrie évaluée par la mesure du RADAAR qui irait au-delà de cette limite serait plus susceptible d'être le fruit d'une atteinte asymétrique due au glaucome. En effet, le RADAAR se veut une mesure plus fiable que l'asymétrie du rapport de l'excavation sur la papille optique ou cup to disc asymmetry ratio. Cette dernière serait plus sensible aux variations physiologiques de la taille du disque aboutissant souvent à tort à un diagnostic erroné de présence ou d'absence de glaucome telle que mentionnée à la section 1.1.5.3. Le RADAAR, quant à lui serait plus spécifique et donc prompt à déterminer les sujets vraiment exempt de glaucome. Cet aspect revêt d'autant plus d'importance dans la mesure où bon nombre de patients sont référés par les optométristes aux ophtalmologistes spécifiquement pour des raisons d'asymétrie du nerf optique. Le RADAAR pourrait dès lors constituer un outil permettant d'effectuer un triage de sorte qu'une mesure de RADAAR anormale pourrait conduire à une référence plus rapide qu'une mesure de RADAAR normale.

Il est ressorti de notre étude que le calcul du RADAAR à l'aide de la formule mathématique proposée précédemment par Harasymowycz et al.<sup>17</sup> (RADAAR-1) permet de différencier entre les différents groupes de diagnostic. En effet la Figure 4.3 permet d'objectiver l'impact des changements qui s'opèrent sur les différentes formulations avec un changement au niveau de la surface neurorétinienne. Le RADAAR-1 paraît de ce fait plus sensible à une variation du rapport de la surface neurorétinienne entre les deux yeux permettant ainsi de mieux expliquer son potentiel de pouvoir distinguer entre les différents groupes. Quant à la taille du disque, la variation du rapport des surfaces des disques semble affecter de la même manière toutes les formules sauf pour le RADAAR-1



quand ce rapport est supérieur à 0.9 c'est-à-dire quand les deux surfaces du disque sont trop proches. Il est aussi à noter qu'une petite différence dans la taille du disque est très vite repérée par le RADAAR-1 qui aurait tendance à avoir des valeurs beaucoup plus élevées telles que illustrée à la Figure 4.5.

Dans cette étude, bien que le RADAAR-1 ne corrèle pas avec la différence des pressions intra oculaires entre les deux yeux, il existait tout de même une corrélation avec la pression intraoculaire de l'œil le plus atteint. Ceci pourrait être expliqué non seulement par des éléments caractéristiques de notre échantillon incluant le type de glaucome étant donné que nous n'avons tenu compte que du glaucome primaire à angle ouvert, mais aussi par le fait que notre échantillon avait probablement peu de glaucome de forme asymétrique. Ces résultats restent proches de ceux trouvés par Harasymowycz et al.<sup>17</sup> même si leur échantillon était à la fois composé par des sujets atteints de glaucome primaire à angle ouvert, de glaucome à basse pression et de glaucome pseudo-exfoliatif. De même, comme on pouvait s'y attendre, nous avons trouvé une corrélation entre le RADAAR-1 et le DDLS le plus pire des deux yeux. Ces corrélations laissent donc croire que le RADAAR-1 varie avec le degré d'atteinte glaucomateuse telle que stipulée par une des études précédentes.<sup>17</sup>

Quant à la deuxième formule ou le RADAAR-2, bien que ses valeurs soient proches de celles trouvées par Hawker et al<sup>18</sup>, elle ne permet pas de différencier entre les différents groupes de diagnostic inclus dans cette étude. Cependant cette formulation du RADAAR corrélait tout autant avec la TIO de l'œil le plus atteint qu'avec la différence de TIO entre les deux yeux. Cette dernière corrélation pouvant éventuellement être mise sur le compte de la similitude dans la formulation de ces deux mesures par la soustraction.

L'illustration de l'asymétrie par le RADAAR-3 ne permet pas non plus de différencier entre les différents groupes de diagnostic. Bien qu'aucune corrélation n'ait

été trouvée aussi bien avec la TIO de l'œil le plus atteint qu'avec la différence de TIO entre les deux yeux, une corrélation avec la déviation moyenne ou MD de l'œil le plus atteint signe tout autant une association possible entre cette mesure du RADAAR avec le degré de sévérité de la maladie.

Notre étude constate que bien que les mesures du RADAAR soient plus variables chez les hommes que chez les femmes, ces dernières ont des valeurs de RADAAR-1 plus grandes. Ceci pourrait laisser sous entendre qu'il existerait une différence dans la composante du sexe en ce qui concerne l'asymétrie dans les structures de la tête du nerf optique. Ce constat doit toutefois être corroboré par des études futures d'autant plus que la proportion de la gente féminine atteinte par le glaucome est avancée comme étant plus élevée que celle de la gente masculine. Bien plus, si l'on pouvait pousser plus loin notre interrogation, l'on se demanderait si une asymétrie physiologique constituerait un terrain propice au développement du glaucome. Nous avons par ailleurs noté que la mesure du RADAAR utilisé comme test avec des points de coupure de la normalité ou 'cutoff', se veut plus sensible chez les hommes que chez les femmes. Une explication possible pourrait se trouver aussi dans la différence constitutionnelle du nerf optique dans les deux sexes.

De même, la différence dans la variation des mesures du RADAAR chez les Africains caribéens et les Caucasiens a été notée. Bien que pouvant être expliquée par l'introduction d'un possible biais de sélection dans notre échantillon, cette différence prête le flanc à une possible différence ethnique quant à l'asymétrie des structures de la tête du nerf optique qui, aussi, mérite d'être confirmé et pris en compte par les études futures faites avec notamment plus de sujets d'origine africaine et caribéenne. Nous avons aussi noté qu'à comparaison égale, les mesures du RADAAR semblent plus performantes dans la population africaine caribéenne que Caucasienne. Aussi, un sujet de race noire avec une asymétrie constituerait un candidat propice au dépistage.

En ce qui concerne la validité de la mesure du RADAAR utilisée comme test de diagnostic, bien que le RADAAR-1 permette de mieux distinguer entre les différents groupes diagnostiques tels que nous l'avons préalablement établi, il ressort de notre investigation que le RADAAR-3 se révèle plus sensible et spécifique eut égard au différents groupes de référence que nous avons créés. Ces différents 'gold standards' ou groupes de références ont un impact certain sur nos résultats. Toutefois, les résultats de ces mesures de performances utilisant les différentes formules restent relativement proches telles que mentionnées au Table 4.8. Même si le meilleur compromis entre la sensibilité et la spécificité se voit en considérant la limite de normalité du 5<sup>ième</sup> et 95<sup>ième</sup> percentile, nous avons choisi pour les besoins de dépistage de considérer une limite de normalité comprise entre 0.5<sup>ième</sup> et 99.5<sup>ième</sup> percentiles. Nous avons privilégié ainsi la spécificité de la mesure du RADAAR qui, comme nous l'avions mentionné plus haut, se veut une mesure ne prétendant pas détecter correctement les cas de glaucome (ceci se voit confirmer par sa faible sensibilité) mais une mesure mettant de l'emphasis sur sa capacité à vraiment certifier les cas exempts de glaucome (voir sa haute spécificité).

Comme mentionné plus haut, la mesure du RADAAR ne saurait à elle seule s'arroger le mandat de détecter le glaucome. Ce qui a motivé la pertinence de l'associer à d'autres mesures de détection telle que l'analyse de régression de Moorfields (MRA) et ce, dans le cadre d'un dépistage de glaucome. En effet nous avons tenu compte du fait que le glaucome apparaît souvent de façon asymétrique à son stade précoce et que le RADAAR semblait être une mesure plus robuste et peu sensible aux diverses variations physiologiques telles qu'entre autre la taille de la papille et l'âge. Nous avons ainsi constaté qu'associer la mesure du RADAAR au MRA avait un impact sur la performance du HRT3. Aussi, de façon générale, la spécificité du HRT3 augmentait. Ce qui était de nature à nous conforter dans l'utilité de la mesure de RADAAR dans un contexte de dépistage. En effet, la capacité du HRT3 à poser le diagnostic de cas vraiment exempt de glaucome et donc d'éliminer les faux positifs, pourrait dans ce cas d'espèce conduire à la réduction des tests additionnels non nécessaires et donc à une décongestion salubre du

système de santé. Face à une pénurie des médecins et des ressources humaines en ophtalmologie telle que mentionnées à la section 1.2.4. Cela permettrait une optimisation de l'utilisation du peu de ressources et de structures en place.

### **5.3 Conclusions et perspectives**

Dans le cadre de cette thèse, plusieurs aspects auraient mérité d'être traités avec davantage de profondeur. Parmi ceux-ci, citons tout d'abord la pertinence d'effectuer les analyses en tenant compte des différents quadrants. Bien que nous avons estimé et calculé le RADAAR et d'autres paramètres de façon globale avec des résultats tout à fait valables, il serait intéressant de refaire toutes les analyses dans différents secteurs. Cette étude pourrait apporter des éléments additionnels sur le quadrant le plus susceptible d'être considéré lors de l'utilisation du RADAAR et par là, la précision des résultats en serait augmentée. Ce qui pourrait être très utile dans la détection de la maladie à son stade précoce.

Dans ce travail, nous nous sommes précisément attardés à l'étude de la comparaison des différentes formules utilisées pour calculer l'asymétrie interoculaire ou le RADAAR. Ainsi, nous avons ressorti la raison d'être des différentes formulations et selon les contextes, la formule la plus adaptée. Or depuis que nous avons commencé ce projet, il a été incorporé au logiciel du HRT le calcul de l'asymétrie avec ce qui a été appelé le pourcentage d'asymétrie interoculaire ou l'inter eye asymmetry pourcentage (IEAP). Il serait donc pertinent de comparer ce dernier avec le RADAAR de façon à savoir si l'adaptation de ce module serait propice.

Par ailleurs, nous avons dans cette étude, mis en exergue aussi bien la performance que l'utilité du RADAAR à détecter le glaucome. Mais éléments caractérisant cette mesure connaissent encore les zones d'ombre qu'il convient d'explorer et de préciser par des études futures. Il s'agit notamment de savoir s'il existerait une

différence significative dans cette mesure dans les deux sexes et si l'origine ethnique serait susceptible d'y avoir une quelconque influence.

Enfin, cette étude recentre le rôle indéniable de l'asymétrie dans le diagnostic du glaucome, or ce caractère asymétrique dans l'apparition ou dans l'évolution des maladies est souvent rencontré dans plusieurs autres pathologies oculaires que cela soit, à titre d'exemple, la cataracte, la dégénérescence maculaire liée à l'âge et la rétinopathie diabétique. Il serait donc adéquat d'investiguer s'il existerait un mécanisme anatomique et physiopathologique permettant d'expliquer cet état de fait.

## RÉFÉRENCES

1. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996;80(5):389-93.
2. Mains V. CNIB Client statistics. *Institut national canadien pour les aveugles* 1995.
3. Perruccio AV BE, Trope GE Self-reported glaucoma in Canada: Findings from population-based surveys, 1994-2003. . *Can J Ophthalmol* 2007;42(2):219-26.
4. CNIB. client statistics. *Canadian National Institute for the Blind website* 2008.
5. WJ M. Vision Problems Among Seniors. *Health Reports* 2004;16.
6. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore. *N Engl J Med* 1991;325(20):1412-7.
7. Perkins ES. Family studies in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1974;58(5):529-35.
8. Rosenthal AR, Perkins ES. Family studies in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1985;69(9):664-7.
9. Jonas JB, Grondler AE. Correlation between mean visual field loss and morphometric optic disk variables in the open-angle glaucomas. *Am J Ophthalmol* 1997;124(4):488-97.
10. Read RM, Spaeth GL. The practical clinical appraisal of the optic disc in glaucoma: the natural history of cup progression and some specific disc-field correlations. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1974;78(2):OP255-74.
11. Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109(1):77-83.
12. Zeyen TG, Caprioli J. Progression of disc and field damage in early glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1993;111(1):62-5.
13. Armaly MF. Genetic determination of cup/disc ratio of the optic nerve. *Arch Ophthalmol* 1967;78(1):35-43.

14. Caprioli J, Miller JM. Optic disc rim area is related to disc size in normal subjects. *Arch Ophthalmol* 1987;105(12):1683-5.
15. Balazsi AG, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR. Neuroretinal rim area in suspected glaucoma and early chronic open-angle glaucoma. Correlation with parameters of visual function. *Arch Ophthalmol* 1984;102(7):1011-4.
16. Hitchings RA, Brown DB, Anderton SA. Glaucoma screening by means of an optic disc grid. *Br J Ophthalmol* 1983;67(6):352-5.
17. Harasymowycz P, Davis B, Xu G, et al. The use of RADAAR (ratio of rim area to disc area asymmetry) in detecting glaucoma and its severity. *Can J Ophthalmol* 2004;39(3):240-4.
18. Hawker MJ, Vernon SA, Ainsworth G, et al. Asymmetry in optic disc morphometry as measured by heidelberg retina tomography in a normal elderly population: the Bridlington Eye Assessment Project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(11):4153-8.
19. American AoO. Glaucoma. Vol. 10. San Francisco, CA, 2004.
20. Patterson C. Dépistage de la déficience visuelle chez les personnes âgées. Dans: Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique. *Guide canadien de médecine clinique préventive*. Ottawa, Santé Canada Cat. H21-117 1994:1052-64.
21. Elolia R, Stokes J. Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement: XI. Glaucome. *Agence de santé publique du Canada (ASPC)* 2000;19(4).
22. Hoskins HD Jr KM. Becker-Shaffer's diagnosis and therapy of the glaucomas. St Louis (MI), 1989.
23. Newell F. Ophthalmology principles and concepts. Vol. 368, 1992.
24. Boyd-Monk H. SC. Nursing care of the eye. Norwalk (CT): Appleton. *Lange* 1987;323.
25. Alexander L. Diagnosis and management of primary open-angle glaucoma. *Optom Clin* 1991;1:19-102.
26. Source1. <http://www.sfo.asso.fr/fr/07-Ophtalmologie/guidemaladie/livret-patient5.asp>. consultée le 18 mars 2009.

27. Source2. [http://www.vetopsy.fr/sens/visu/ret1\\_struc.php](http://www.vetopsy.fr/sens/visu/ret1_struc.php). consultée le 20 mars 2009.
28. Li G. Screening for glaucoma in high risk populations using optical coherence tomography (StratusOCT). Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health. Montreal: Mc Gill, 2008; v. Master.
29. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90(3):262-7.
30. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99(10):1499-504.
31. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1996;103(10):1661-9.
32. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):532-8.
33. AETMIS. Dépistage populationnel du glaucome primitif à angle ouvert. Rapport préparé par Brigitte Côté et Nieves Rodriguez. *Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS)* 2007;10(3):1-87.
34. Cedrone C, Culasso F, Cesareo M, et al. Prevalence of glaucoma in Ponza, Italy: a comparison with other studies. *Ophthalmic Epidemiol* 1997;4(2):59-72.
35. Coffey M, Reidy A, Wormald R, et al. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol* 1993;77(1):17-21.
36. Foster PJ, Baasanhu J, Alsbirk PH, et al. Glaucoma in Mongolia. A population-based survey in Hovsgol province, northern Mongolia. *Arch Ophthalmol* 1996;114(10):1235-41.
37. Giuffrè G, Giammanco R, Dardanoni G, Ponte F. Prevalence of glaucoma and distribution of intraocular pressure in a population. The Casteldaccia Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73(3):222-5.
38. Kahn HA, Milton RC. Alternative definitions of open-angle glaucoma. Effect on prevalence and associations in the Framingham eye study. *Arch Ophthalmol* 1980;98(12):2172-7.



39. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1994;112(6):821-9.
40. Mason RP, Kosoko O, Wilson MR, et al. National survey of the prevalence and risk factors of glaucoma in St. Lucia, West Indies. Part I. Prevalence findings. *Ophthalmology* 1989;96(9):1363-8.
41. Salmon JF, Mermoud A, Ivey A, et al. The prevalence of primary angle closure glaucoma and open angle glaucoma in Mamre, western Cape, South Africa. *Arch Ophthalmol* 1993;111(9):1263-9.
42. Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, et al. Epidemiology of glaucoma in Japan--a nationwide glaucoma survey. *Jpn J Ophthalmol* 1991;35(2):133-55.
43. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, et al. Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1995;102(1):48-53.
44. Tielsch JM, Katz J, Singh K, et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol* 1991;134(10):1102-10.
45. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, et al. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA* 1991;266(3):369-74.
46. Coulehan JL, Helzlsouer KJ, Rogers KD, Brown SI. Racial differences in intraocular tension and glaucoma surgery. *Am J Epidemiol* 1980;111(6):759-68.
47. Grant WM, Burke JF, Jr. Why do some people go blind from glaucoma? *Ophthalmology* 1982;89(9):991-8.
48. Marshall EC. Racial differences in the presentation of chronic open-angle glaucoma. *J Am Optom Assoc* 1989;60(10):760-7.
49. Wilensky JT, Gandhi N, Pan T. Racial influences in open-angle glaucoma. *Ann Ophthalmol* 1978;10(10):1398-402.
50. Leske M. The epidemiology of open-angle glaucoma: a review. *Am J Epidemiol* 1983;118.
51. Hiller R, Kahn HA. Blindness from glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1975;80(1):62-9.

52. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991;109(8):1090-5.
53. David R, Livingston D, Luntz MH. Ocular hypertension: a comparative follow-up of black and white patients. *Br J Ophthalmol* 1978;62(10):676-8.
54. Hiller R, Sperduto RD, Krueger DE. Race, iris pigmentation, and intraocular pressure. *Am J Epidemiol* 1982;115(5):674-83.
55. Leske MC, Connell AM, Wu SY, et al. Distribution of intraocular pressure. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1997;115(8):1051-7.
56. Martin MJ, Sommer A, Gold EB, Diamond EL. Race and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1985;99(4):383-7.
57. Seddon JM, Schwartz B, Flowerdew G. Case-control study of ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1983;101(6):891-4.
58. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, et al. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2004;111(8):1439-48.
59. Nemesure B, Leske MC, He Q, Mendell N. Analyses of reported family history of glaucoma: a preliminary investigation. The Barbados Eye Study Group. *Ophthalmic Epidemiol* 1996;3(3):135-41.
60. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, et al. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1994;112(1):69-73.
61. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, et al. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116(12):1640-5.
62. Morgan RW, Drance SM. Chronic open-angle glaucoma and ocular hypertension. An epidemiological study. *Br J Ophthalmol* 1975;59(4):211-5.
63. Shin DH, Becker B, Kolker AE. Family history in primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977;95(4):598-600.

64. Uhm KB, Shin DH. Positive family history of glaucoma is a risk factor for increased IOP rather than glaucomatous optic nerve damage (POAG vs OH vs normal control). *Korean J Ophthalmol* 1992;6(2):100-4.
65. Vernon SA. Screening siblings for glaucoma in the UK. *J R Soc Med* 1991;84(9):545-6.
66. Brezin AP, Bechettille A, Hamard P, et al. Genetic heterogeneity of primary open angle glaucoma and ocular hypertension: linkage to GLC1A associated with an increased risk of severe glaucomatous optic neuropathy. *J Med Genet* 1997;34(7):546-52.
67. Liu S, Cheung JC, Heon E. The genetics of glaucoma: an update. *Can J Ophthalmol* 1997;32(4):221-8.
68. Morissette J, Cote G, Anctil JL, et al. A common gene for juvenile and adult-onset primary open-angle glaucomas confined on chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1995;56(6):1431-42.
69. Stone EM, Fingert JH, Alward WL, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 1997;275(5300):668-70.
70. Katz J, Sommer A. Risk factors for primary open angle glaucoma. *Am J Prev Med* 1988;4(2):110-4.
71. Reynolds DC. Relative risk factors in chronic open-angle glaucoma: an epidemiological study. *Am J Optom Physiol Opt* 1977;54(2):116-20.
72. Wilson MR, Hertzmark E, Walker AM, et al. A case-control study of risk factors in open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1987;105(8):1066-71.
73. Zeiter JH, Shin DH, Baek NH. Visual field defects in diabetic patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1991;111(5):581-4.
74. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology* 1997;104(4):712-8.
75. Klein BE, Klein R, Jensen SC. Open-angle glaucoma and older-onset diabetes. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1994;101(7):1173-7.

76. Leske MC, Connell AM, Wu SY, et al. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1995;113(7):918-24.
77. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, et al. The Framingham Eye Study. II. Association of ophthalmic pathology with single variables previously measured in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* 1977;106(1):33-41.
78. Ellenberger C, Jr. Ischemic optic neuropathy as a possible early complication of vascular hypertension. *Am J Ophthalmol* 1979;88(6):1045-51.
79. Klein BE, Klein R. Intraocular pressure and cardiovascular risk variables. *Arch Ophthalmol* 1981;99(5):837-9.
80. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, et al. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol* 1995;113(2):216-21.
81. Ponte F, Giuffre G, Giammanco R, Dardanoni G. Risk factors of ocular hypertension and glaucoma. The Casteldaccia Eye Study. *Doc Ophthalmol* 1994;85(3):203-10.
82. Leske MC, Warheit-Roberts L, Wu SY. Open-angle glaucoma and ocular hypertension: the Long Island Glaucoma Case-control Study. *Ophthalmic Epidemiol* 1996;3(2):85-96.
83. DeBlasio PF, Jr., Brasch PC. Minor blood loss as a cause for normal tension "glaucomatous" optic neuropathy. *R I Med* 1994;77(2):45-6.
84. Phelps CD, Corbett JJ. Migraine and low-tension glaucoma. A case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26(8):1105-8.
85. Klein BE, Klein R, Meuer SM, Goetz LA. Migraine headache and its association with open-angle glaucoma: the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34(10):3024-7.
86. Usui T, Iwata K, Shirakashi M, Abe H. Prevalence of migraine in low-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma in Japanese. *Br J Ophthalmol* 1991;75(4):224-6.
87. Klein BE, Klein R, Ritter LL. Relationship of drinking alcohol and smoking to prevalence of open-angle glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1993;100(11):1609-13.

88. Becker B, Hahn KA. Topical Corticosteroids and Heredity in Primary Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1964;57:543-51.
89. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *Jama* 1997;277(9):722-7.
90. Schwartz B. The response of ocular pressure to corticosteroids. *Int Ophthalmol Clin* 1966;6(4):929-89.
91. Rosenberg LF. Glaucoma: early detection and therapy for prevention of vision loss. *Am Fam Physician* 1995;52(8):2289-98, 303-4.
92. Sponsel WE. Tonometry in question: can visual screening tests play a more decisive role in glaucoma diagnosis and management? *Surv Ophthalmol* 1989;33 Suppl:291-300.
93. Chi T, Ritch R, Stickler D, et al. Racial differences in optic nerve head parameters. *Arch Ophthalmol* 1989;107(6):836-9.
94. Tomlinson A, Phillips CI. Ratio of optic cup to optic disc. In relation to axial length of eyeball and refraction. *Br J Ophthalmol* 1969;53(11):765-8.
95. Armaly MF. Optic cup in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol* 1970;9(6):425-9.
96. Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GO. Correlation of the optic disc size to glaucoma susceptibility. *Ophthalmology* 1991;98(5):675-80.
97. Chihara E, Liu X, Dong J, et al. Severe myopia as a risk factor for progressive visual field loss in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica* 1997;211(2):66-71.
98. Mastropasqua L, Lobefalo L, Mancini A, et al. Prevalence of myopia in open angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 1992;2(1):33-5.
99. Brown KE, Congdon NG. Corneal structure and biomechanics: impact on the diagnosis and management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17(4):338-43.
100. Weizer JS, Stinnett SS, Herndon LW. Longitudinal changes in central corneal thickness and their relation to glaucoma status: an 8 year follow up study. *Br J Ophthalmol* 2006;90(6):732-6.

101. Lesk MR, Hafez AS, Descovich D. Relationship between central corneal thickness and changes of optic nerve head topography and blood flow after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 2006;124(11):1568-72.
102. Kini MM, Leibowitz HM, Colton T, et al. Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open-angle glaucoma in the Framingham eye study. *Am J Ophthalmol* 1978;85(1):28-34.
103. MSSS. Gouvernement du Québec, SDI, . Avril 2003.
104. Burvenich H, De Clercq J. The combined IOP and CCT measurement in glaucoma screening. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2000;276:15-8.
105. Vernon SA. Intra-eye pressure range and pulse profiles in normals with the Pulsair non-contact tonometer. *Eye* 1993;7 ( Pt 1):134-7.
106. Brunette IH, P.; Cohen, M.; . Le PRK et LASIK, une mise à jour. *CETSQ*.
107. Katz J, Congdon N, Friedman DS. Methodological variations in estimating apparent progressive visual field loss in clinical trials of glaucoma treatment. *Arch Ophthalmol* 1999;117(9):1137-42.
108. Miglior S, Guareschi M, Romanazzi F, et al. the impact of definition of primary open-angle glaucoma on the cross-sectional assessment of diagnostic validity of Heidelberg retinal tomography. *Am J Ophthalmol* 2005;139(5):878-87.
109. Spry PG, Johnson CA. Identification of progressive glaucomatous visual field loss. *Surv Ophthalmol* 2002;47(2):158-73.
110. Pfeiffer N. [Results of the "Ocular hypertension treatment study"]. *Ophthalmologie* 2005;102(3):230-4.
111. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, et al. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(10):2242-50.
112. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, et al. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(3):741-8.

113. Quigley HA. Early detection of glaucomatous damage. II. Changes in the appearance of the optic disk. *Surv Ophthalmol* 1985;30(2):111, 7-26.
114. Mansberger SL, Demirel S. Early detection of glaucomatous visual field loss: why, what, where, and how. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18(3):365-73, v-vi.
115. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Frequency doubling technology perimetry abnormalities as predictors of glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol* 2004;137(5):863-71.
116. Quigley HA. Identification of glaucoma-related visual field abnormality with the screening protocol of frequency doubling technology. *Am J Ophthalmol* 1998;125(6):819-29.
117. Quaranta GM, Vetrugno M, Trabucco T, et al. The role of frequency doubling technology (FDT) in glaucoma screening. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2000(232):21-3.
118. Coleman AL, Sommer A, Enger C, et al. Interobserver and intraobserver variability in the detection of glaucomatous progression of the optic disc. *J Glaucoma* 1996;5(6):384-9.
119. Medeiros FA, Ng D, Zangwill LM, et al. The effects of study design and spectrum bias on the evaluation of diagnostic accuracy of confocal scanning laser ophthalmoscopy in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(1):214-22.
120. Garway-Heath DF, Wollstein G, Hitchings RA. Aging changes of the optic nerve head in relation to open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1997;81(10):840-5.
121. Varma R, Quigley HA, Pease ME. Changes in optic disk characteristics and number of nerve fibers in experimental glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1992;114(5):554-9.
122. Bayer A, Harasymowycz P, Henderer JD, et al. Validity of a new disk grading scale for estimating glaucomatous damage: correlation with visual field damage. *Am J Ophthalmol* 2002;133(6):758-63.
123. Bourne RR. Papille optique et glaucome. *Revue de santé oculaire communautaire* ([http://www.cehjournal.org/french/journal/04/soc\\_04\\_03\\_008.html](http://www.cehjournal.org/french/journal/04/soc_04_03_008.html)) consulté le 30 avril 2009 2007;4(3):8-9.

124. Zhou Y, Pernet V, Hauswirth WW, Di Polo A. Activation of the extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway by AAV gene transfer protects retinal ganglion cells in glaucoma. *Mol Ther* 2005;12(3):402-12.
125. Bertrand J, Winton MJ, Rodriguez-Hernandez N, et al. Application of Rho antagonist to neuronal cell bodies promotes neurite growth in compartmented cultures and regeneration of retinal ganglion cell axons in the optic nerve of adult rats. *J Neurosci* 2005;25(5):1113-21.
126. Schwartz M. Modulating the immune system: a vaccine for glaucoma? *Can J Ophthalmol* 2007;42(3):439-41.
127. Weinreb RN. Glaucoma neuroprotection: What is it? Why is it needed? *Can J Ophthalmol* 2007;42(3):396-8.
128. CETSQ. Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec: Le dépistage du glaucome primitif à angle ouvert. Montréal : . *CETSQ* 1995.
129. Power EW, JL; Duffy BM. . Screening for open-angle glaucoma in the elderly. . *Washington (DC) : Office of Technology Assessment (OTA)* 1988.
130. AGIS. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 9. Comparison of glaucoma outcomes in black and white patients within treatment groups. *Am J Ophthalmol* 2001;132(3):311-20.
131. AGIS. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 11. Risk factors for failure of trabeculectomy and argon laser trabeculoplasty. *Am J Ophthalmol* 2002;134(4):481-98.
132. AGIS. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2002;134(4):499-512.
133. AGIS. Advanced Glaucoma Intervention Study. 2. Visual field test scoring and reliability. *Ophthalmology* 1994;101(8):1445-55.
134. Bron A. [Ocular hypertension and glaucoma: the contribution of large studies to daily practice]. *J Fr Ophtalmol* 2002;25(6):641-54.
135. Gaasterland DE, Blackwell B, Dally LG, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 10. Variability among academic glaucoma subspecialists in



assessing optic disc notching. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2001;99:177-84; discussion 84-5.

136. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001;108(11):1943-53.

137. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology* 1999;106(4):653-62.

138. Morrison A. Screening in chronic disease. New York: Oxford University Press, 1992.

139. Koepsell TW. Screening. In: Epidemiologic Methods: Studying the Occurrence of Illness. . New York: Oxford University Press, 2003.

140. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968;65(4):281-393.

141. Canada S. Some facts about the demographic and ethnocultural composition of the population. . 2006.

142. Djafari F, Lesk MR, Harasymowycz PJ, et al. Determinants of adherence to glaucoma medical therapy in a long-term patient population. *J Glaucoma* 2009;18(3):238-43.

143. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120(10):1268-79.

144. Detry-Morel M, Zeyen T, Kestelyn P, et al. Screening for glaucoma in a general population with the non-mydriatic fundus camera and the frequency doubling perimeter. *Eur J Ophthalmol* 2004;14(5):387-93.

145. Harper R, Reeves B. The sensitivity and specificity of direct ophthalmoscopic optic disc assessment in screening for glaucoma: a multivariate analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238(12):949-55.

146. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or

prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):701-13; discussion 829-30.

147. Ferre MTeaS. Glaucoma screening for diabetic patients using the Schiotz tonometer. . *Atencion Primaria* 1996;17(1).

148. Yamada N, Chen PP, Mills RP, et al. Screening for glaucoma with frequency-doubling technology and Damato campimetry. *Arch Ophthalmol* 1999;117(11):1479-84.

149. Thomas R, Bhat S, Muliyl JP, et al. Frequency doubling perimetry in glaucoma. *J Glaucoma* 2002;11(1):46-50.

150. Tatemichi M, Nakano T, Tanaka K, et al. Performance of glaucoma mass screening with only a visual field test using frequency-doubling technology perimetry. *Am J Ophthalmol* 2002;134(4):529-37.

151. Iwase A, Tomidokoro A, Araie M, et al. Performance of frequency-doubling technology perimetry in a population-based prevalence survey of glaucoma: the Tajimi study. *Ophthalmology* 2007;114(1):27-32.

152. Mansberger SL, Johnson CA, Cioffi GA, et al. Predictive value of frequency doubling technology perimetry for detecting glaucoma in a developing country. *J Glaucoma* 2005;14(2):128-34.

153. Robin TA, Muller A, Rait J, et al. Performance of community-based glaucoma screening using Frequency Doubling Technology and Heidelberg Retinal Tomography. *Ophthalmic Epidemiol* 2005;12(3):167-78.

154. Tribble JR, Schultz RO, Robinson JC, Rothe TL. Accuracy of glaucoma detection with frequency-doubling perimetry. *Am J Ophthalmol* 2000;129(6):740-5.

155. Lamoureux EL, Lo K, Ferraro JG, et al. The agreement between the Heidelberg Retina Tomograph and a digital nonmydriatic retinal camera in assessing area cup-to-disc ratio. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(1):93-8.

156. Harasymowycz PJ, Papamatheakis DG, Fansi AK, et al. Validity of screening for glaucomatous optic nerve damage using confocal scanning laser ophthalmoscopy (Heidelberg Retina Tomograph II) in high-risk populations: a pilot study. *Ophthalmology* 2005;112(12):2164-71.

157. Moreno-Montanes J, Anton A, Garcia N, et al. Glaucoma probability score vs Moorfields classification in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 2008;145(2):360-8.
158. Coops A, Henson DB, Kwartz AJ, Artes PH. Automated analysis of heidelberg retina tomograph optic disc images by glaucoma probability score. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(12):5348-55.
159. Harizman N, Zelefsky JR, Ilitchev E, et al. Detection of glaucoma using operator-dependent versus operator-independent classification in the Heidelberg retinal tomograph-III. *Br J Ophthalmol* 2006;90(11):1390-2.
160. Bourne RR, Medeiros FA, Bowd C, et al. Comparability of retinal nerve fiber layer thickness measurements of optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(4):1280-5.
161. Zangwill LM, Bowd C. Retinal nerve fiber layer analysis in the diagnosis of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17(2):120-31.
162. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004;122(6):827-37.
163. Li G, Kamdeu-Fansi A, Boivin J-F, Joseph L, Harasymowycz, P. . Screening for glaucoma in high risk populations using optical coherence tomography (StratusOCT). *soumis au ophthalmology* 2009.
164. Da Pozzo S, Iacono P, Marchesan R, et al. Comparing measurements of retinal nerve fiber layer thickness obtained on scanning laser polarimetry with fixed and variable corneal compensator. *Eur J Ophthalmol* 2005;15(2):239-45.
165. Reus NJ, Lemij HG. Scanning laser polarimetry of the retinal nerve fiber layer in perimetrically unaffected eyes of glaucoma patients. *Ophthalmology* 2004;111(12):2199-203.
166. Jung JI, Kim JH, Kook MS. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements between NTG and HTG using GDx-vCC. *Korean J Ophthalmol* 2006;20(1):26-32.
167. Bellan L BL. Ophthalmology human resource projections: are we heading for a crisis in the next 15 years? . *Can J Ophthalmol* 2007;42(1): 34-8.

168. Anderson D. Challenges for the future of eye care in Canada. *Can J Ophthalmol* 2003;38(4.):261, 3.
169. Mitchell P. Ophthalmology in Australia. . *Arch Ophthalmol* 2002;120(10):1375-6.
170. (USPSTF). U.S. Preventive Services Task Force. Screening for glaucoma: Recommendation statement. . *Ann Fam Med* 2005 2005;3(2):171-2.
171. (CMS). Centers for Medicare and Medicaid Services. Guide to Medicare's preventive services. Baltimore, MD : U.S. Department of Health and Human Services. Disponible à : <http://www.medicare.gov/Publications/Pubs/pdf/10110.pdf> consulté le 26 mars 2009 2004.
172. Burr JM MG, Hernandez R, et al. . The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(41):1-190.
173. Source3. Société nationale des ophtalmologistes en France <http://www.snof.org/vue/fdt.html>. consultée le 27 mars 2009.
174. MADDESS T, HENRY, G. H. . Performance of non linear visual units in ocular hypertension and glaucoma. . *Clin. Vision Sci.* 1992 7(5):371-83.
175. Wall M NR, Woodward KR. 3. Sensitivity and specificity of frequency doubling perimetry in neuro-ophthalmic disorders: a comparison with conventional automated perimetry. . *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002 43(4):1277-83.
176. Malinovsky VE. An overview of the Heidelberg Retina Tomograph. *J Am Optom Assoc* 1996;67(8):457-67.
177. Christopher A. Girkin M. Principles of Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy for the Clinician. *Heidelberg Retina Tomograph - Heidelberg engeneering*;Chapter1.
178. Betz P, Camps F, Collignon-Brach C, Weekers R. [Stereophotography and photogrammetry of the physiological cup of the disc (author's transl)]. *J Fr Ophthalmol* 1981;4(3):193-203.
179. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29(7):1151-8.

180. Pickard R. The alteration in size of the normal optic disc cup. *Br J Ophthalmol* 1948;32(6):355-61.
181. Tuulonen A, Airaksinen PJ. Initial glaucomatous optic disk and retinal nerve fiber layer abnormalities and their progression. *Am J Ophthalmol* 1991;111(4):485-90.
182. Garway-Heath DF, Hitchings RA. Quantitative evaluation of the optic nerve head in early glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1998;82(4):352-61.
183. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1998;105(8):1557-63.
184. Garway-Heath DF. Moorfields Regression Analysis  
*Heidelberg Retina Tomograph - Heidelberg engineering*;chapter 3.
185. Rossi M, Ribeiro E, Smith R. Craniofacial asymmetry in development: an anatomical study. *Angle Orthod* 2003;73(4):381-5.
186. Woo T. On the asymmetry of the human skull. *Biometrika* 1931;22:324-52.
187. Farkas LG, Cheung G. Facial asymmetry in healthy North American Caucasians. An anthropometrical study. *Angle Orthod* 1981;51(1):70-7.
188. Shah SM, Joshi MR. An assessment of asymmetry in the normal craniofacial complex. *Angle Orthod* 1978;48(2):141-8.
189. Hozumi S, Maeda R, Taniguchi K, et al. An unconventional myosin in *Drosophila* reverses the default handedness in visceral organs. *Nature* 2006;440(7085):798-802.
190. Speder P, Adam G, Noselli S. Type ID unconventional myosin controls left-right asymmetry in *Drosophila*. *Nature* 2006;440(7085):803-7.
191. Source4. <http://www2.cnrs.fr/presse/communiqu/842.htm>. Consultée le 26 mars 2009.
192. Caprioli J. Clinical evaluation of the optic nerve in glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;92:589-641.
193. O'Connor DJ, Zeyen T, Caprioli J. Comparisons of methods to detect glaucomatous optic nerve damage. *Ophthalmology* 1993;100(10):1498-503.

194. Varma R, Tielsch JM, Quigley HA, et al. Race-, age-, gender-, and refractive error-related differences in the normal optic disc. *Arch Ophthalmol* 1994;112(8):1068-76.
195. Ong LS, Mitchell P, Healey PR, Cumming RG. Asymmetry in optic disc parameters: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(5):849-57.
196. Richardson. KT. Optic cup symmetry in normal newborn infants. *Investigative Ophthalmology* 1968;7(2):137-40.
197. Van-der-Helm FGM. Hydrophthalmia and its treatment. A general study based on 630 cases in the Netherlands. *Bibl. ophth* 1963:61-4.
198. Schlamp CL, Li Y, Dietz JA, et al. Progressive ganglion cell loss and optic nerve degeneration in DBA/2J mice is variable and asymmetric. *BMC Neurosci* 2006;7:66.
199. Balo KP, Mihluedo H, Fany A, Bechetoille A. [Asymmetrical forms of primary open angle glaucoma]. *J Fr Ophtalmol* 1998;21(7):479-83.
200. Nyman K, Tomita G, Raitta C, Kawamura M. Correlation of asymmetry of visual field loss with optic disc topography in normal-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1994;112(3):349-53.
201. Pereira ML, Kim CS, Zimmerman MB, et al. Rate and pattern of visual field decline in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2002;109(12):2232-40.
202. Tomita G, Nyman K, Raitta C, Kawamura M. Interocular asymmetry of optic disc size and its relevance to visual field loss in normal-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232(5):290-6.
203. Cartwright MJ, Anderson DR. Correlation of asymmetric damage with asymmetric intraocular pressure in normal-tension glaucoma (low-tension glaucoma). *Arch Ophthalmol* 1988;106(7):898-900.
204. Crichton A, Drance SM, Douglas GR, Schulzer M. Unequal intraocular pressure and its relation to asymmetric visual field defects in low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 1989;96(9):1312-4.
205. Fontana L, Poinoosawmy D, Bunce CV, et al. Pulsatile ocular blood flow investigation in asymmetric normal tension glaucoma and normal subjects. *Br J Ophthalmol* 1998;82(7):731-6.

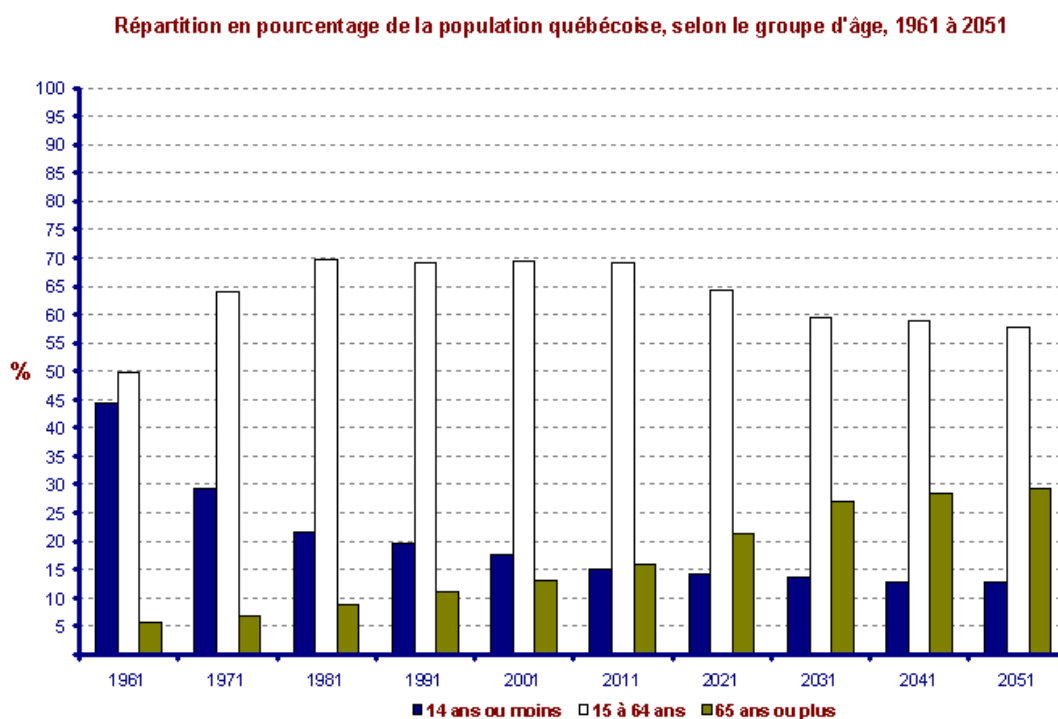
206. Nicolela MT, Drance SM, Rankin SJ, et al. Color Doppler imaging in patients with asymmetric glaucoma and unilateral visual field loss. *Am J Ophthalmol* 1996;121(5):502-10.
207. Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, et al. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2007;114(1):3-9.
208. Wolfs RC, Borger PH, Ramrattan RS, et al. Changing views on open-angle glaucoma: definitions and prevalences--The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(11):3309-21.
209. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 1998;105(2):209-15.
210. Wensor MD, McCarty CA, Stanislavsky YL, et al. The prevalence of glaucoma in the Melbourne Visual Impairment Project. *Ophthalmology* 1998;105(4):733-9.
211. Durukan AH, Yucel I, Akar Y, Bayraktar MZ. Assessment of optic nerve head topographic parameters with a confocal scanning laser ophthalmoscope. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004;32(3):259-64.
212. Vernon SA, Hawker MJ, Ainsworth G, et al. Laser scanning tomography of the optic nerve head in a normal elderly population: the Bridlington eye assessment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(8):2823-8.
213. Nakamura H, Maeda T, Suzuki Y, Inoue Y. Scanning laser tomography to evaluate optic discs of normal eyes. *Jpn J Ophthalmol* 1999;43(5):410-4.
214. Hawker MJ, Vernon SA, Tattersall CL, Dua HS. Detecting glaucoma with RADAAR: the Bridlington Eye Assessment Project. *Br J Ophthalmol* 2006;90(6):744-8.
215. Miaoulis G, and Michener, R. D. An Introduction to Sampling. Dubuque, Iowa: Kendall/Hunt Publishing Company, 1976.
216. Machin D, Campbell, M., Fayers, P., and Pinol, A. Sample Size Tables for Clinical Studies, 2nd ed. Malden MA: Blackwell Science, 1997.
217. Yamane T. *Statistics, An Introductory Analysis*, 2nd ed. New York: Harper and Row, 1967.

218. Zelefsky JR, Harizman N, Mora R, et al. Assessment of a race-specific normative HRT-III database to differentiate glaucomatous from normal eyes. *J Glaucoma* 2006;15(6):548-51.
219. Britton RJ, Drance SM, Schulzer M, et al. The area of the neuroretinal rim of the optic nerve in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 1987;103(4):497-504.
220. Bartz-Schmidt KU, Weber J, Heimann K. Validity of two-dimensional data obtained with the Heidelberg Retina Tomograph as verified by direct measurements in normal optic nerve heads. *Ger J Ophthalmol* 1994;3(6):400-5.
221. Weinreb RN, Zangwill LM. Imaging technologies for assessing neuroprotection in glaucomatous optic neuropathy. *Eur J Ophthalmol* 1999;9 Suppl 1:S40-3.
222. Danesh-Meyer HV, Gaskin BJ, Jayusundera T, et al. Comparison of disc damage likelihood scale, cup to disc ratio, and Heidelberg retina tomograph in the diagnosis of glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2006;90(4):437-41.
223. Kondo Y, Yamamoto T, Sato Y, et al. A frequency-doubling perimetric study in normal-tension glaucoma with hemifield defect. *J Glaucoma* 1998;7(4):261-5.
224. Bayer AU, Erb C. Short wavelength automated perimetry, frequency doubling technology perimetry, and pattern electroretinography for prediction of progressive glaucomatous standard visual field defects. *Ophthalmology* 2002;109(5):1009-17.
225. Gardiner SK, Anderson DR, Fingeret M, et al. Evaluation of decision rules for frequency-doubling technology screening tests. *Optom Vis Sci* 2006;83(7):432-7.
226. Varma R, Steinmann WC, Scott IU. Expert agreement in evaluating the optic disc for glaucoma. *Ophthalmology* 1992;99(2):215-21.
227. Azuara-Blanco A, Katz LJ, Spaeth GL, et al. Clinical agreement among glaucoma experts in the detection of glaucomatous changes of the optic disk using simultaneous stereoscopic photographs. *Am J Ophthalmol* 2003;136(5):949-50.
228. Wilson R, Walker AM, Dueker DK, Crick RP. Risk factors for rate of progression of glaucomatous visual field loss: a computer-based analysis. *Arch Ophthalmol* 1982;100(5):737-41.



229. Kamal DS, Garway-Heath DF, Hitchings RA, Fitzke FW. Use of sequential Heidelberg retina tomograph images to identify changes at the optic disc in ocular hypertensive patients at risk of developing glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2000;84(9):993-8.
230. Bathija R, Zangwill L, Berry CC, et al. Detection of early glaucomatous structural damage with confocal scanning laser tomography. *J Glaucoma* 1998;7(2):121-7.
231. Miglior S, Guareschi M, Albe E, et al. Detection of glaucomatous visual field changes using the Moorfields regression analysis of the Heidelberg retina tomograph. *Am J Ophthalmol* 2003;136(1):26-33.
232. Koepsell TD WN. Screening. In: Epidemiologic Methods: Studying the Occurrence of Illness. New York: Oxford University Press, 2003.
233. Spaeth GL, Henderer J, Liu C, et al. The disc damage likelihood scale: reproducibility of a new method of estimating the amount of optic nerve damage caused by glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002;100:181-5; discussion 5-6.
234. Daniel WW. Biostatistics, 8<sup>ième</sup> ed. NJ: John Wiley & sons inc., 2005.
235. Breusegem C, Fieuws S, Stalmans I, Zeyen T. Variability of the standard reference height and its influence on the stereometric parameters of the heidelberg retina tomograph 3. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(11):4881-5.
236. Harper R, Henson D, Reeves BC. Appraising evaluations of screening/diagnostic tests: the importance of the study populations. *Br J Ophthalmol* 2000;84(10):1198-202.
237. Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biom J* 2005;47(4):458-72.
238. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950;3(1):32-5.
239. Attebo K, Ivers RQ, Mitchell P. Refractive errors in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999;106(6):1066-72.
240. Guzowski M, Fraser-Bell S, Rochtchina E, et al. Asymmetric refraction in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2003;136(3):551-3.

## ANNEXE 1 : Répartition de la population québécoise selon le groupe d'âge



MSSS, SDI, avril 2003.

Figure A1.1 : La répartition en pourcentage de la population québécoise, selon le groupe d'âge, 1961 à 2051

## ANNEXE 2 : Compléments des résultats

### RADAAR-2

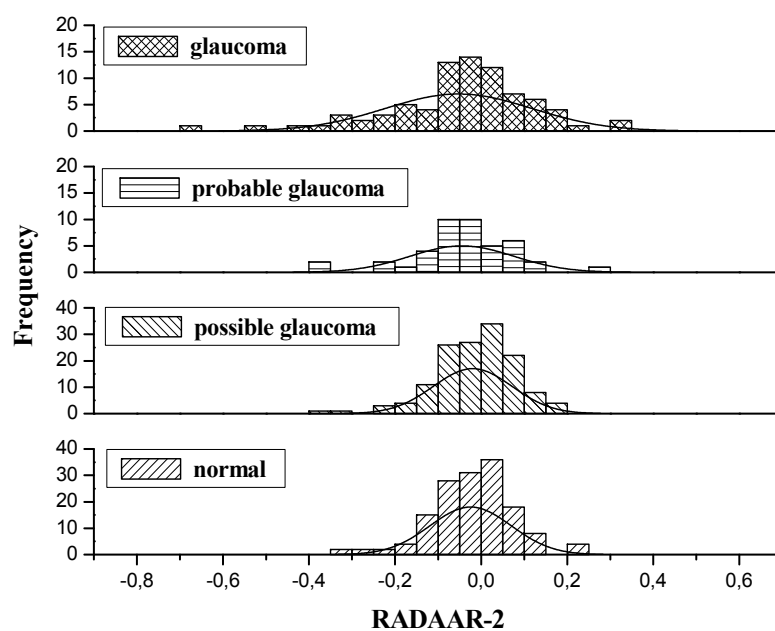
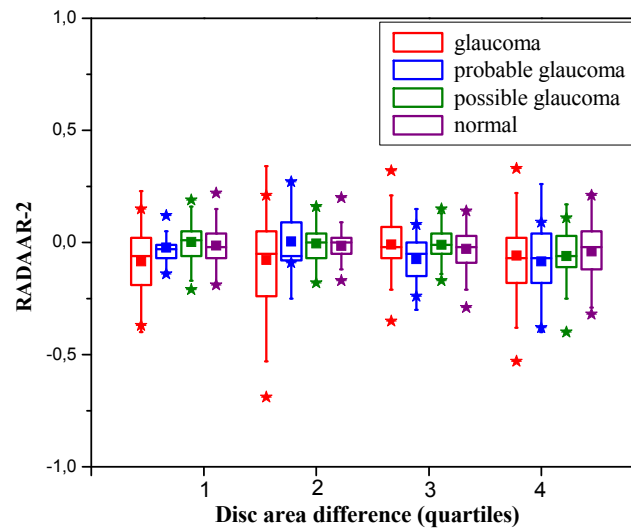


Figure A2.1 : The distribution of RADAAR-2 measurements in normal, possible glaucoma, probable glaucoma and glaucoma groups



Disc area difference quartiles varies from 1=small difference in disc area to 4=large difference in disc area.

Figure A2.2 : The box plot of RADAAR-2 values in relation to the difference in disc area quartiles, in normal, possible glaucoma, probable glaucoma and glaucoma groups.

### RADAAR-3

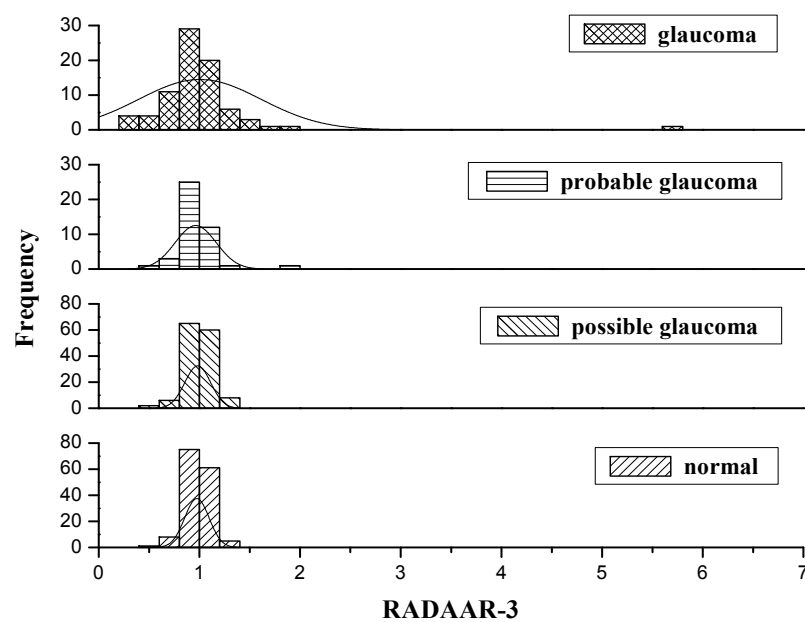
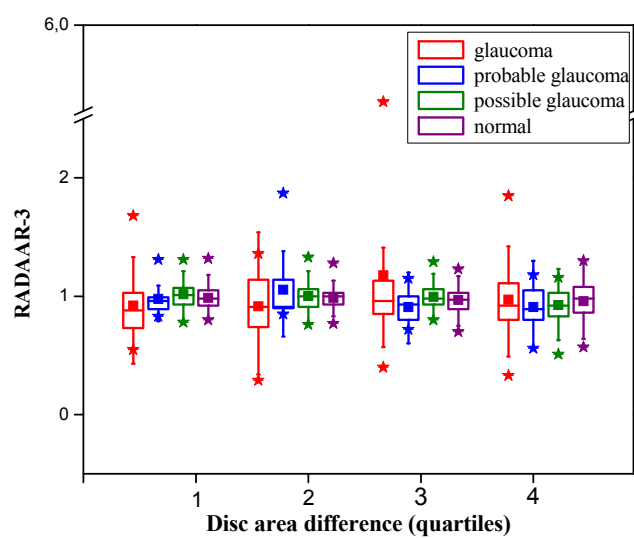


Figure A2.3 : The distribution of RADAAR-3 measurements in normal, possible glaucoma, probable glaucoma and glaucoma groups



Disc area difference quartiles varies from 1=small difference in disc area to 4=large difference in disc area.

Figure A2.4 : The box plot of RADAAR-2 values in relation to the difference in disc area quartiles, in normal, possible glaucoma, probable glaucoma and glaucoma groups.

**Différentes courbes ROC des trois formules relatives aux autres groupes de références ou “gold standard”**

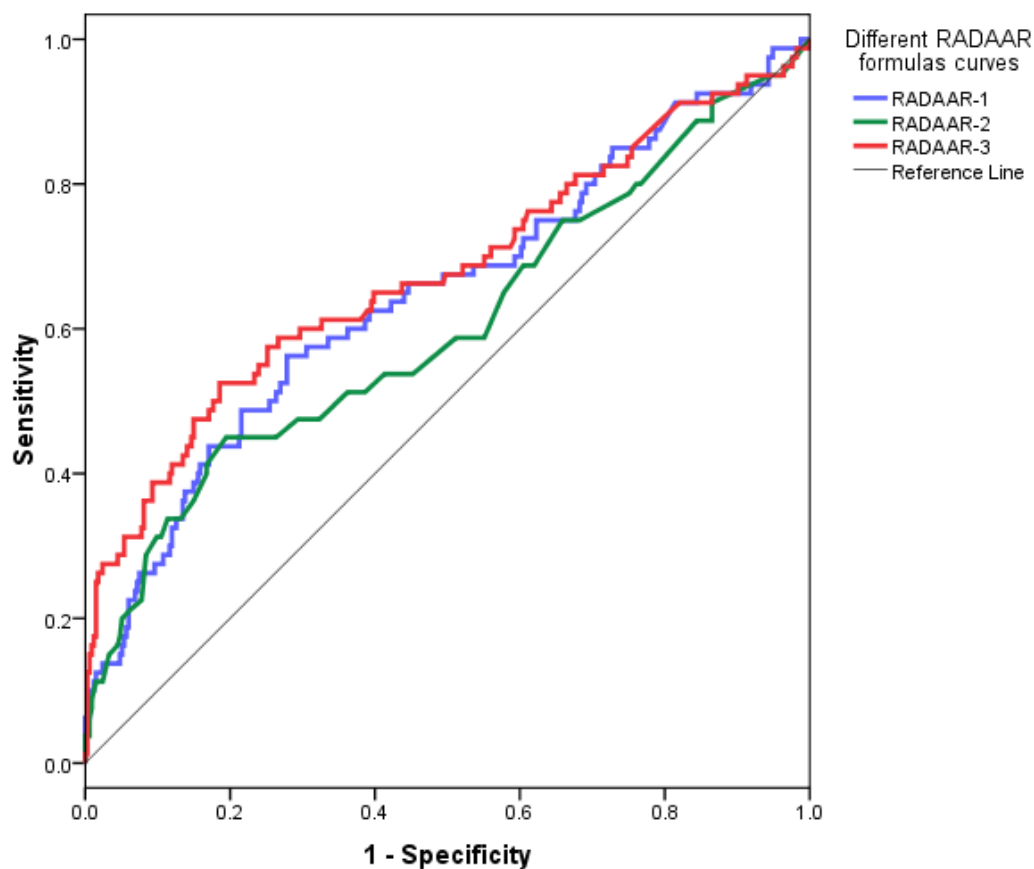


Figure A2.5 : The Receiver operating characteristic (ROC) curves of Heidelberg Retina Tomograph 3 –RADAAR using the three formulas according to reference group 1.

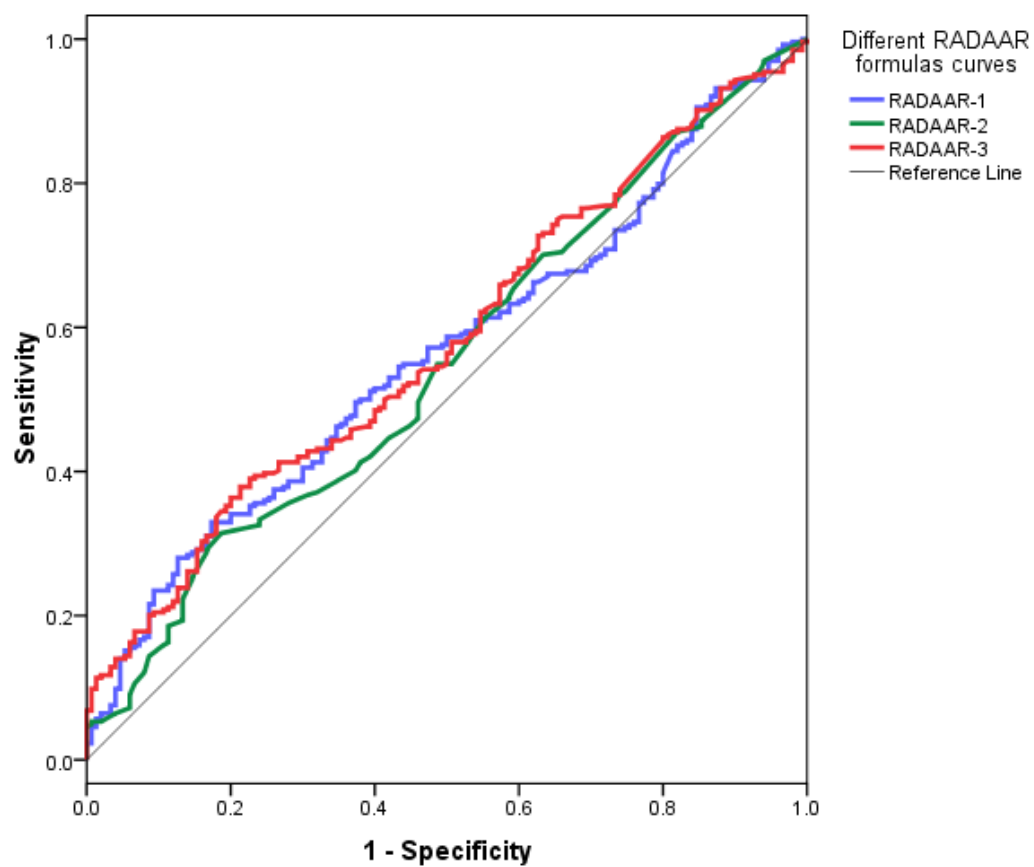


Figure A2.6 : The Receiver operating characteristic (ROC) curves of Heidelberg Retina Tomograph 3 –RADAAR using the three formulas according to reference group 3.



## **ANNEXE 3 : Contribution de chacun des auteurs**

Afin de mieux situer le jury dans l'évaluation de ma thèse, la présente annexe clarifie ma contribution scientifique par rapport à celle des autres auteurs pour chacun des manuscrits présentés.

### **Manuscrit 1**

**A.A. Kamdeu Fansi**, H. Boisjoly, M. Chagnon, P. J. Harasymowycz., « A Comparison of different formulae for calculation of inter-eye asymmetry of rim area and disc area in normal, glaucoma suspect and glaucoma populations », *manuscrit soumis au Investigative Ophthalmology & Visual Science (IOVS) le 30 Juin 2009.*

Pour ce travail, j'ai participé à la fois au recueil des données, réalisé l'ensemble de l'analyse des données et des résultats, procédé à la mise en forme et l'interprétation des résultats, effectué la recherche bibliographique et rédigé le premier jet de l'article. M. Chagnon m'a supervisé sur le plan statistique. Drs Hélène Boisjoly et Paul Harasymowycz, respectivement ma directrice et co-directeur de recherche, m'ont supervisée durant ces travaux et la rédaction de l'article.

**Manuscrit 2**

**A.A. Kamdeu Fansi**, H. Boisjoly, M. Chagnon, P. J. Harasymowycz., « The Validity of Detecting Glaucomatous Optic Nerve Damage Using Rim Area to Disc area Asymmetry Ratio (RADAAR). », *manuscrit soumis au Journal of Glaucoma le 30 Juin 2009.*

Pour ce travail, j'ai participé à la fois au recueil des données, réalisé l'ensemble de l'analyse des données et des résultats, procédé à la mise en forme et l'interprétation des résultats, effectué la recherche bibliographique et rédigé le premier jet de l'article. M. Chagnon m'a supervisé sur le plan statistique. Drs Hélène Boisjoly et Paul Harasymowycz, respectivement ma directrice et co-directeur de recherche, m'ont supervisée durant ces travaux et la rédaction de l'article.

**Manuscrit 3**

**A.A. Kamdeu Fansi**, H. Boisjoly, M. Chagnon, P.J. Harasymowycz., « Combining Rim Area to Disc Area Asymmetry Ratio (RADAAR) and Moorfields Regression Analysis of HRT3 for Screening for Glaucoma in High Risk Populations.», *manuscrit soumis au Investigative Ophthalmology & Visual Science (IOVS) le 30 Juin 2009.*

Pour ce travail, j'ai participé à la fois au recueil des données, réalisé l'ensemble de l'analyse des données et des résultats, procédé à la mise en forme et l'interprétation des résultats, effectué la recherche bibliographique et rédigé le premier jet de l'article. M. Chagnon m'a supervisé sur le plan statistique. Drs Hélène Boisjoly et Paul Harasymowycz, respectivement ma directrice et co-directeur de recherche, m'ont supervisée durant ces travaux et la rédaction de l'article.

## ANNEXE 4 : Approbation du Comité d'éthique de l'hôpital Maisonneuve Rosemont

/ 14/2008 09:11 514-251-7730

HMR COMITE ETHIQUE

PAGE 02/02

**HMR** Hôpital Maisonneuve-Rosemont  
Centre affilié à l'Université de Montréal  
Comité d'éthique de la recherche

*Pour vous, pour la vie*

Le 13 décembre 2007

Dr Paul Harasymowycz  
Ophtalmologie  
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

**OBJET:** Correspondance du 19 novembre 2007 au sujet de la réapprobation annuelle et du formulaire de consentement (19 novembre 2007)

**PROTOCOLE:** La validité et le coût efficacité du dépistage du glaucome dans le nerf optique avec le HRT II; la comparaison des différentes populations à risque.

**RÉFÉRENCE CÉR:** 03058

**INFIRMIER(ÈRE):** -

Docteur,

Sur recommandation dûment faite et appuyée par les membres du Sous-comité de correspondance lors de sa réunion tenue le 5 décembre 2007, les membres du Comité d'éthique de la recherche de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont ont entériné à l'unanimité, lors de sa réunion du 12 décembre 2007 tenue à la Salle du Conseil de la Direction générale, la décision:

**"de réapprouver cette étude rétroactivement au 1er juin 2007 jusqu'au 30 juin 2008 et d'accepter le formulaire de consentement."**

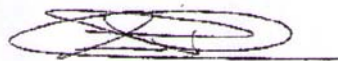
Je tiens à vous informer que la présente décision a été rendue en comité plénier.

Pour toute correspondance avec le CÉR, je vous demanderais ce bien vouloir mentionner le numéro attribué par notre institution à votre projet de recherche (Réf. CÉR). Pour plus amples informations, je vous saurais gré de communiquer avec Madame Vaillancourt, adjointe au CÉR.

Vous remerciant de votre engagement dans la quête de l'excellence en recherche dans le respect de la dignité des sujets, je vous prie d'agréer, Docteur, l'expression de mes salutations les plus distinguées.

*En foi de quoi je demeure,*

*Avec foi en l'Humanité et au service des Hommes,*



Dr Stéphane P. Ahern

Dr Stéphane P. Ahern, m.a., m.d.  
FRCPC, Ph.D (c)  
Président du CÉR

Madame Pouje Sathianac  
Conseillère en éthique du CÉR  
Vice-présidente

Madame Denise Vaillancourt  
Adjointe au CÉR

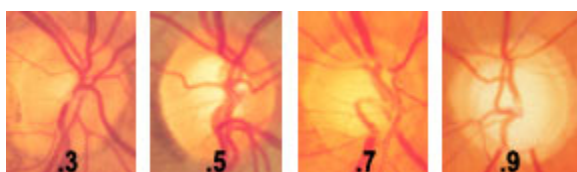
Comité d'éthique de la recherche de l'HMR  
Pavillon Rochel Tourigny  
4ème étage - Petite aile  
5305, boul. de l'Assomption  
Montréal (Québec) H1T 2M4  
Téléphone : 514 252-9400 poste 8708  
dvallancourt.hmr@ssss.gouv.qc.ca

## ANNEXE 5 : Documents et formulaires relatifs au recueil des données

### ANNONCE



*Pour vous, pour la vie*



### Recherche sur le Dépistage de Glaucome

Le Centre de recherche Guy-Bernier et le département d'Ophtalmologie de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont recherchent des personnes âgées de **50 ans et plus** pour participer à la recherche portant sur le dépistage du glaucome.

Votre participation permettra de mettre sur pied des nouvelles modalités et structures de dépistage systématique. Vous aurez à remplir un questionnaire et un examen ophtalmologique complet sera effectué.

Si vous êtes **âgés de 50 ans et plus**, et que vous êtes intéressés à participer à une étude sur le dépistage du glaucome, une maladie oculaire asymptomatique; affectant plus de 300.000 canadiens, Contacter **Alvine FANSI (pour Dr Paul Harasymowycz) au 514-252-3400 poste 4993.**

## **FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT**

**La validité et le coût-efficacité du dépistage du glaucome dans le nerf optique avec le HRT II : La comparaison des différentes populations à risque.**

**Investigateurs principaux** : Paul Harasymowycz, MD

**Organismes de financement** : Fonds E.A. Baker

**Préambule** : Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet et de signer ce formulaire d'information et de consentement, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur responsable du projet ou aux autres membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

**Introduction** : Vous êtes invité à participer à une étude de recherche parrainée par les fonds E.A. Baker et FRSQ avec des sujets à risque de glaucome à angle ouvert.

Le glaucome est la deuxième cause de cécité chez les adultes nord-américains de plus de 40 ans. Maladie sournoise, plus de la moitié des sujets atteints, ignorent leur état et elle est découverte le plus souvent de façon tardive. Récemment, de nombreuses avancées technologiques ont permis le diagnostic précoce du glaucome en termes de dommages des structures du nerf optique et/ou des fibres nerveuses, aussi bien que les pertes fonctionnelles du champ visuel. Parmi ces outils de diagnostic, il y a le tomographe rétinien de Heidelberg (HRT) qui produit une 'photo' en 3D du nerf optique. Son avantage est qu'il peut détecter la lésion avant que le champ visuel ne soit affecté.

**But de l'étude** : On vous demande de participer à cette étude qui a pour but de savoir si l'utilisation du HRT peut constituer un outil fiable, reproductible et peu coûteux pour

un programme de dépistage de glaucome. Dépistage qui, si surtout réalisé dans les groupes à risque, permettrait de venir à bout de ce fléau et donc de prévenir la cécité.

**Déroulement de l'étude :** Si vous acceptez de participer à cette étude, vous aurez à faire une visite durant laquelle vous suivrez quatre séquences :

1. Remplir un questionnaire relatif aux facteurs de risque, aux antécédents familiaux, à une histoire oculaire, aux examens ophtalmiques précédents et leur nombre, à la qualité de vie, et aux activités visuelles. Les renseignements d'ordre administratif seront aussi consignés tel l'âge, la date de naissance. Durée approximative : 5 à 10 minutes.
2. On vous fera un examen de HRT sans dilatation. Le HRT est un microscope scanner confocal à balayage laser qui permet l'acquisition et l'analyse des images en 3D du segment postérieur de l'œil. Instrument très précis, reproductible, et utilisé en clinique de glaucome, il donne une description quantitative de la topographie du fundus et son changement dans le temps. Durée approximative : 2 à 4 minutes pour les deux yeux.
3. Ensuite, le champ visuel sera évalué à l'aide de la périmétrie en utilisant le frequency doubling technology (FDT). C'est un test psychophysique très utile pour le dépistage de glaucome. Durée approximative : 4 à 6 minutes pour les deux yeux.
4. Enfin, l'examen complet fait par l'ophtalmologiste comprenant l'acuité visuelle, la mesure de la pression intra oculaire, la gonioscopie (visualisation de l'angle irido-cornéen), la pachymétrie (mesure de l'épaisseur de la cornée), et l'évaluation du nerf optique après dilatation avec les gouttes ophtalmiques. Durée approximative : 15 minutes pour les deux yeux.

Un total d'environ 35 minutes sera consacré à cette série d'examen.

**Avantages :** Si une pathologie est découverte de façon fortuite, un suivi sera effectué par les ophtalmologistes à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont. Le projet permettra la mise en place des mesures de dépistage de glaucome afin de prévenir la cécité.

**Risques et désagréments :** L'ophtalmologiste pourrait vous administrer des gouttes ophtalmiques pour dilater la pupille afin de procéder à l'évaluation du nerf optique. Ce qui pourrait entraîner un peu d'inconfort dû à l'éblouissement par la lumière ambiante. Cet effet est transitoire et s'estompe en quatre heures. Vous ne pourriez pas conduire votre automobile pendant ce laps de temps. Vous devez par conséquent être accompagné.

**Compensation financière :** Vous ne retirerez aucune compensation financière pour votre participation à cette étude.

**Indemnisation** : Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit par suite de l'administration d'un médicament ou de toute autre procédure reliée à la recherche à laquelle vous participez volontairement, vous recevrez tous les soins de santé et les médicaments nécessaires dans le cadre des services couverts en vertu de la Loi sur l'assurance maladie du Québec et par le régime d'assurance soins de santé et médicaments qui vous couvre; pour les soins et médicaments qui ne seraient pas ainsi couverts, vous pourrez en réclamer le remboursement, en cas de faute, de l'auteur de cette faute. Il n'y a pas d'autre type de compensation qui est prévue. En acceptant de participer à cette étude et en signant le présent formulaire, vous ne renoncez à aucun de vos droits garantis par la loi ni ne libérez les chercheurs, le personnel ou les institutions et entreprises impliquées dans la recherche de leurs responsabilités légales et professionnelles.

**Déclaration d'une rémunération au chercheur** : Les investigateurs de cette étude ne sont pas rémunérés pour cette étude

**Confidentialité** : Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet seront recueillis.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans vos dossiers médicaux concernant votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures que vous aurez à subir durant ce projet. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité des renseignements, vous ne serez identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable.

Le chercheur responsable du projet utilisera les données à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet décrits dans le formulaire d'information et de consentement. Ces données seront conservées pendant quinze ans par le chercheur responsable.

Les données pourront être publiées dans des revues spécialisées ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche ainsi que vos dossiers médicaux, s'il y a lieu, pourront être consultés par une personne mandatée par le comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital Maisonneuve Rosemont ou par les organismes régulateurs. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.



À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement, vos noms et prénoms, vos coordonnées et la date de début et de fin de votre participation au projet seront conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire à part maintenu par le chercheur responsable ou par l'établissement.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis, et les faire rectifier au besoin, et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable du projet ou l'établissement détiennent ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique du projet, vous pourriez n'avoir accès à certaines de ces informations qu'une fois votre participation terminée.

**Nature de la participation** : Il est entendu que vous participerez à cette étude de votre plein gré. Vous pouvez refuser de participer à cette étude ou cesser d'y participer à tout temps. Par ailleurs, le médecin responsable de l'étude peut exiger votre retrait de l'étude s'il n'y a pas respect des directives ou s'il juge qu'il en va de votre intérêt. Vous serez informé(e) immédiatement de tout événement susceptible d'influencer votre décision de poursuivre ou d'interrompre votre participation.

Les résultats de la recherche seront fournis, sur demande, une fois l'étude terminée.

Les résultats de cette étude pourront être transmis au médecin de famille si le sujet participant le désire. Si tel est le cas, veuillez indiquer ci-dessous:

\_\_\_\_\_: Je souhaite que l'information soit transmise à mon médecin Dr \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_: Je ne souhaite pas que l'information soit transmise à mon médecin.

**Personnes ressources** : Si vous avez des questions sur le projet, veuillez communiquer avec le Dr Paul Harasymowycz / Dr Gisèle Li (514- 252-3400, # 4959)

**Informations administratives** : Ce projet de recherche et ce formulaire de consentement ont été approuvés par le Comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital Maisonneuve - Rosemont. Vous pouvez le joindre au numéro (514) 252-3400 poste 5708

Si vous avez une plainte à formuler, vous pouvez contacter la Commissaire aux plaintes et à la qualité des services de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont au numéro (514) 252-3400 poste 3510.

**Consentement :** J'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision.

Je consens à participer à ce projet de recherche aux conditions qui y sont énoncées. Une copie signée et datée du présent formulaire d'information et de consentement m'a été remise.

---

Nom et signature du sujet de recherche

Date

**Signature de la personne qui a obtenu le consentement :**

J'ai expliqué au sujet de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement et j'ai répondu aux questions qu'il m'a posées.

---

Nom et signature de la personne qui obtient le consentement

Date

**Signature et engagement du chercheur :**

Je certifie qu'on a expliqué au sujet de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que l'on a répondu aux questions que le sujet de recherche avait à cet égard et qu'on lui a clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à sa participation, et ce, sans préjudice.

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée au sujet de recherche.

---

Nom et signature du chercheur responsable du projet de recherche

Date

**La validité et le coût-efficacité du dépistage du glaucome dans  
le nerf optique avec le HRT II :  
La comparaison des différentes populations à risque.**

Station 1. Date d'examen : \_\_\_\_\_ Code du participant : \_\_\_\_\_ Site : \_\_\_\_\_

**1. RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX**

- Nom et prénom du participant : \_\_\_\_\_ Sexe : M \_\_\_\_ F \_\_\_\_
- Date de naissance : \_\_\_\_\_ Age : \_\_\_\_\_ ans
- No. Téléphone : \_\_\_\_\_ Race : \_\_\_\_\_

**2. ANTÉCÉDENTS PERSONNELS**

- Hypertension artérielle :      Non    ↑      Oui    ↑      Durée : \_\_\_\_\_ ans
- Diabète :                      Non    ↑      Oui    ↑      Durée : \_\_\_\_\_ ans
- Dyslipidémie :              Non    ↑      Oui    ↑      Durée : \_\_\_\_\_ ans
- Maladie Cardiaque :        Non    ↑      Oui    ↑      Durée : \_\_\_\_\_ ans
- Thyroïde :                    Non    ↑      Oui    ↑      Durée : \_\_\_\_\_ ans
- Autres : \_\_\_\_\_

**3. MÉDICAMENTS EN COURS**

- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

#### 4. HABITUDES

- Alcool :                Non ☐        Oui ☐        Fréquence : \_\_\_\_\_
- Tabac :                Non ☐        Oui ☐        Fréquence : \_\_\_\_\_
- Allergies :            Non ☐        Oui ☐        Décrire : \_\_\_\_\_

#### 5. ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

- Glaucome :            Non ☐        Oui ☐        Chez Qui : \_\_\_\_\_
- Autres : \_\_\_\_\_

#### 6. HISTOIRE OCULAIRE

- Myopie sévère :        Non ☐        Oui ☐        OD ☐, OG ☐ Durée: \_\_\_\_\_ ans
- Maladie de la rétine : Non ☐        Oui ☐        OD ☐, OG ☐ Durée: \_\_\_\_\_ ans
- Strabisme/amblyopie : Non ☐        Oui ☐        OD ☐, OG ☐ Durée: \_\_\_\_\_ ans
- Cataracte :            Non ☐        Oui ☐        OD ☐, OG ☐ Durée: \_\_\_\_\_ ans
- Chirurgie oculaire :    Non ☐        Oui ☐        Laquelle: \_\_\_\_\_
- Glaucome :            Non ☐        Oui ☐        OD ☐, OG ☐ Durée: \_\_\_\_\_ ans

Si oui, - le diagnostic a été posé par : un Optométriste : ☐

un Ophtalmologiste : ☐

Autres : ☐ Précisez \_\_\_\_\_

- Quels examens avez-vous faits : Ophtalmo ☐, champ visuel ☐, photos ☐,

Autres ☐ Précisez \_\_\_\_\_

- Traitement (s) reçu (s) : Gouttes ☐        Laser ☐        Chirurgie ☐

**La validité et le coût-efficacité du dépistage du glaucome dans  
le nerf optique avec le HRT II :  
la comparaison des différentes populations à risque.**

---

Station 4. Date d'examen : \_\_\_\_\_ Nom du médecin \_\_\_\_\_  
Code du participant : \_\_\_\_\_ Site : \_\_\_\_\_

**L'examen par l'ophtalmologiste**

<p><b><u>Diagnostic :</u></b>      <b>OD</b> ↑</p> <p style="padding-left: 100px;">Glaucome ↑</p> <p style="padding-left: 50px;">Suspect de glaucome ↑</p> <p style="padding-left: 100px;">Normal ↑</p> <p>Autres pathologies ↑ Spécifier _____</p>	<p style="text-align: right;"><b>OS</b> ↑</p> <p style="text-align: right;">Glaucome ↑</p> <p style="text-align: right;">Suspect de glaucome ↑</p> <p style="text-align: right;">Normal ↑</p> <p>Autres pathologies ↑ Spécifier _____</p>
---	---

**Examen détaillé :**

**Acuité Visuelle :** \_\_\_\_\_

**DPAR :** \_\_\_\_\_

**Cornée :** \_\_\_\_\_

**Chambre antérieure :** \_\_\_\_\_

gonioscopie si nécessaire : \_\_\_\_\_

**Iris :** \_\_\_\_\_

- **Tension intraoculaire (TIO) :** \_\_\_\_\_
- **Pachymétrie :** \_\_\_\_\_

**Cristallin :** \_\_\_\_\_

**Nerf optique :** \_\_\_\_\_

Excavation : \_\_\_\_\_

Spaeth stage (DDLs) : \_\_\_\_\_

**Rétine :** \_\_\_\_\_

- **Longueur axiale :** \_\_\_\_\_

**Autres :** \_\_\_\_\_

